

## 日 本 国 特 許 庁

JAPAN PATENT OFFICE

10.06.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2003年12月 3日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2003-405086  
[ST. 10/C]: [JP2003-405086]

出 願 人  
Applicant(s): 山之内製薬株式会社

BEST AVAILABLE COPY

REC'D 29 JUL 2004

WIPO

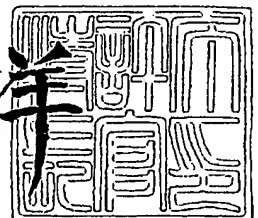
PCT

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 7月15日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川 洋



【書類名】 特許願  
【整理番号】 0000003341  
【提出日】 平成15年12月 3日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 A61K 31/165  
A61K 31/428  
C07D277/62  
C07C233/00

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
【氏名】 倉持 孝博

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
【氏名】 朝井 範夫

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
【氏名】 生貝 和弘

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
【氏名】 赤松 清二郎

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
【氏名】 原田 博規

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
【氏名】 石川 典子

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
【氏名】 白神 昇平

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
【氏名】 宮本 聡

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
【氏名】 渡辺 俊博

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
【氏名】 木曾 哲男

【特許出願人】  
【識別番号】 000006677  
【氏名又は名称】 山之内製薬株式会社  
【代表者】 竹中 登一

【代理人】  
【識別番号】 100089200  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 長井 省三  
【電話番号】 03-5916-5111

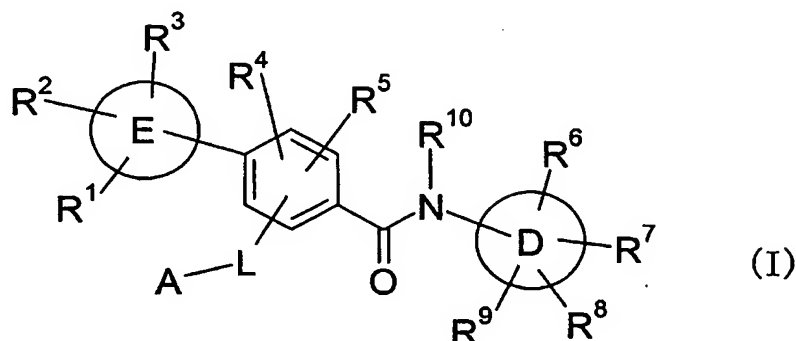
**【選任した代理人】**  
**【識別番号】** 100098501  
**【弁理士】**  
**【氏名又は名称】** 森田 拓  
**【選任した代理人】**  
**【識別番号】** 100109357  
**【弁理士】**  
**【氏名又は名称】** 矢野 恵美子  
**【手数料の表示】**  
**【予納台帳番号】** 005348  
**【納付金額】** 21,000円  
**【提出物件の目録】**  
**【物件名】** 特許請求の範囲 1  
**【物件名】** 明細書 1  
**【物件名】** 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

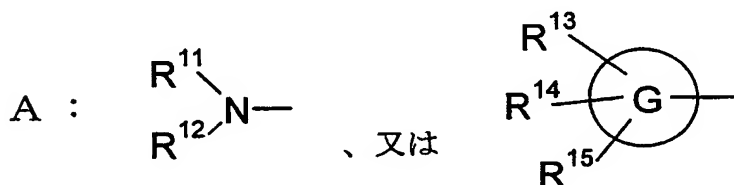
下記一般式 (I) で示されるベンズアミド誘導体又はその塩。

【化 1】



(上記式中の記号は、それぞれ以下の意味を有する。)

【化 2】



L : 低級アルキレン、

D環、及びE環 : 同一又は異なって、単環若しくは2環系炭化水素環、又はN、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1~4個含有する環員数5~12の単環若しくは2環系ヘテロ芳香環、

G環 : N、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1~4個含有する環員数4~12の単環若しくは2環系ヘテロ環、

R<sup>1</sup>~R<sup>9</sup> : 同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、-OH、-SH、-O-低級アルキル、-O-低級アルキル-NH-低級アルキル、-O-低級アルキル-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、=O、-NH<sub>2</sub>、-NH-低級アルキル、-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-S-低級アルキル、-SO-低級アルキル、-SO<sub>2</sub>-低級アルキル、-CN、-COOH、-C(=O)-O-低級アルキル、-C(=O)-NH<sub>2</sub>、-C(=O)-NH-低級アルキル、-C(=O)-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-NH-C(=O)-低級アルキル、-NH-SO<sub>2</sub>-低級アルキル、-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>-NH-低級アルキル、-C(=O)-低級アルキル、-NO<sub>2</sub>又は含窒素飽和ヘテロ環、R<sup>10</sup> : 水素原子、又は低級アルキル、R<sup>11</sup>~R<sup>15</sup> : 同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、-OH、-O-低級アルキル、-S-低級アルキル、-SO-低級アルキル、-SO<sub>2</sub>-低級アルキル、=O、-C(=O)H、-C(=O)-低級アルキル、-COOH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-NH-低級アルキル、-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-C(=O)-NH<sub>2</sub>、-C(=O)-NH-低級アルキル、-C(=O)-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-C(=O)-アリール、-C(=O)-NH-アリール、-NH-C(=O)-低級アルキル、-NH-C(=O)-低級アリール、-NH-SO<sub>2</sub>-低級アルキル、-N(低級アルキル)-SO<sub>2</sub>-低級アルキル、-C(=O)-O-低級アルキル、-低級アルキレン-O-低級アルキル、-低級アルキレン-NH-低級アルキル、-低級アルキレン-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-低級アルキレン-アリール、シクロアルキル、アリール、-(N、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1~4個含有する環員数4~12の単環若しくは2環系ヘテロ環)、-低級アルキレン-(N、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1~4個含有する環員数4~12の単環若しくは2環系ヘテロ環)、-C(=O)-(N、S及びOからなる群より選択される1種

又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環)、-低級アルキレン-N(低級アルキル)- (N、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環)、又は-C(=O)-NH-(N、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環)、ここに、前記単環若しくは2環系ヘテロ環はそれぞれハロゲン原子、低級アルキル、-O-低級アルキル又は-OHで置換されていてもよい。)

【書類名】明細書

【発明の名称】ベンズアミド誘導体又はその塩

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬、特にカプサイシン受容体 VR1 (Vanilloid Receptor 1) 活性化抑制薬として有用な、新規なベンズアミド誘導体又はその塩、及びその医薬に関する。

【背景技術】

【0002】

唐辛子の主成分であるカプサイシンは刺激物質であり、一次求心性感覚神経（主として C 線維）に存在するカプサイシン受容体 VR1 を活性化することにより痛みを惹起する。VR1 はクローニングされ [Nature 389: 816-824 (1997)]、 $Ca^{2+}$  透過性の高い非選択的陽イオンチャネルであることが明らかとなった。VR1 はカプサイシンのみならず、熱刺激や酸（プロトン）刺激によっても活性化される。また、ATP やブラジキニンのような炎症関連物質が代謝型受容体に作用し、ホスホリパーゼ C (PLC) 活性化・プロテインキナーゼ C (PKC) 活性化を介して、VR1 活性を制御していることも明らかとなった。さらに、VR1 欠損マウスではカプサイシンによる痛み反応が消失しているだけでなく、炎症時の痛覚過敏が減弱していることが知られている [Nature 405: 183-187 (2000)]。これらのことから VR1 は様々な病態時の痛みに関与していると考えられている。

カプサイシンは VR1 を活性化することにより痛みを惹起するが、持続的な活性化により求心性神経を脱感作し、以後の活性化を抑制することで、逆に鎮痛作用を示すことが知られている。実際、帯状疱疹後神経痛や糖尿病性神経障害痛のような神経因性疼痛や、リウマチ性関節痛などの炎症性疼痛治療に、カプサイシンクリームが用いられている。また、脊髄損傷患者等で認められる膀胱機能障害が、カプサイシンや類縁物質であるレジニフェラトキシン (RTX) の膀胱内注入によって軽減するのは、鎮痛作用と同様に求心性神経の脱感作に基づくものと考えられている。

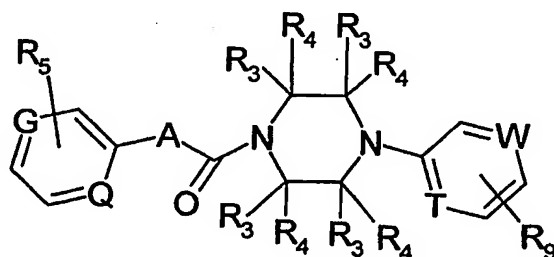
VR1 作動薬による脱感作のみならず、VR1 拮抗薬もまた鎮痛作用を示す。古くから知られている VR1 拮抗薬のカプサゼピンは、動物モデルにおいて神経因性疼痛や炎症性疼痛に有効性を示すことが知られている [J. Pharmacol. Exp. Ther. 304: 56-62 (2003)]。VR1 の内因性リガンドは明らかではないが、候補物質が複数報告されており、拮抗薬はこれらの物質に拮抗することにより VR1 活性化を抑制し、鎮痛作用を示すものと考えられる。このように VR1 の活性化を抑制することは、鎮痛のみならず、VR1 の活性化に関連する症状や病気の予防また治療に結びつくことが期待されている。

従って、VR1 活性化抑制作用を有する化合物は、神経因性疼痛や炎症性疼痛を始めとする各種疼痛、片頭痛や群発頭痛などの頭痛、掻痒、過活動膀胱や間質性膀胱炎などの膀胱疾患、喘息や慢性閉塞性肺疾患などの呼吸器疾患、過敏性腸症候群、各種炎症性疾患の治療に有用であると考えられている。

【0003】

特許文献 1 には、下記一般式で示されるピペラジン誘導体等が、カプサイシン受容体レセプターのリガンドとして、慢性及び急性疼痛、乾癬、尿失禁等の治療に用いられ得ることが記載されている。

【化 3】



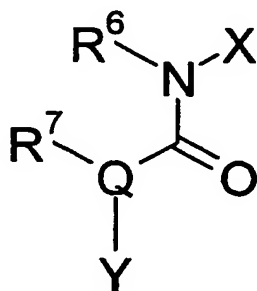
(式中、G、Q、T 及び W は、同一又は異なって、N、CH 又は  $CR_5$  を、A は存在しな

いか、O又はS等を、 $R_3$ 及び $R_4$ は独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノ、シアノ等を、 $R_5$ はシアノ、ヒドロキシ、アミノ等を、 $R_9$ はハロゲン原子、シアノ、ニトロ等を表す。なお、式中の記号の詳細は公報参照。)

## 【0004】

また、特許文献2には、下記一般式で示されるアミン誘導体が、VR1のアンタゴニストとして、尿失禁、過活動膀胱、慢性疼痛、神経因性疼痛、術後疼痛等の治療に用いられ得ることが記載されている。

## 【化4】

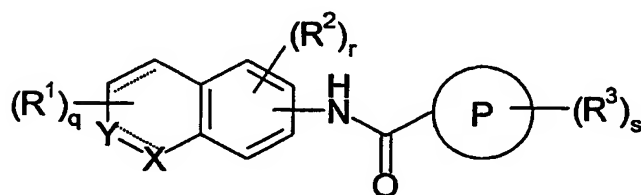


(式中、QはCH又はNを、Yは置換ナフタレンを、 $R^6$ は水素原子又はメチルを、 $R^7$ は水素原子又はメチルを、Xは置換ベンゼン、置換ナフタレン等を表す。なお、式中の記号の詳細は公報参照。)

## 【0005】

また、特許文献3には、下記一般式で示されるアミド誘導体等が、VR1のアンタゴニストとして、各種疼痛等の治療及び予防に用いられ得ることが記載されている。

## 【化5】



| X                               | Y                               |
|---------------------------------|---------------------------------|
| N                               | CR <sup>9</sup>                 |
| NR <sup>8</sup>                 | C(R <sup>9</sup> ) <sub>2</sub> |
| CR <sup>9</sup>                 | N                               |
| C(R <sup>9</sup> ) <sub>2</sub> | NR <sup>8</sup>                 |

(式中、X及びYは上記表の組合せを、Pはフェニル又はヘテロアリール等を、 $R^1$ 及び $R^2$ はハロゲン、アルキル、アルコキシ又はNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>等を、 $R^3$ は $R^2$ で置換されていてもよいアルキル、アルコキシ又はフェニル等を、q、r及びsは各々0～3を、 $R^4$ 及び $R^5$ は水素原子、アルキル又は $R^4$ 及び $R^5$ が一緒になって窒素原子を含んで形成するヘテロ環、を表す。なお、式中の記号の詳細は公報参照。)

しかしながら当該公報には、P環の置換基 $R^3$ としてアミノアルキル、若しくはヘテロ環で置換されたアルキルを有する化合物の具体的開示は全くない。

【特許文献1】国際公開第02/08221号パンフレット

【特許文献2】国際公開第03/014064号パンフレット

【特許文献3】国際公開第03/068749号パンフレット

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0006】

上述の通り、カプサイシン受容体VR1活性化抑制薬は、炎症性疼痛、神経因性疼痛を始めとする各種疼痛、片頭痛、群発頭痛、過活動膀胱を始めとする膀胱疾患等の治療剤として期待できる。上記の公知化合物とは化学構造が異なり、更に優れた効果を有する、カプサイシン受容体VR1活性化抑制薬の創製が切望されている。

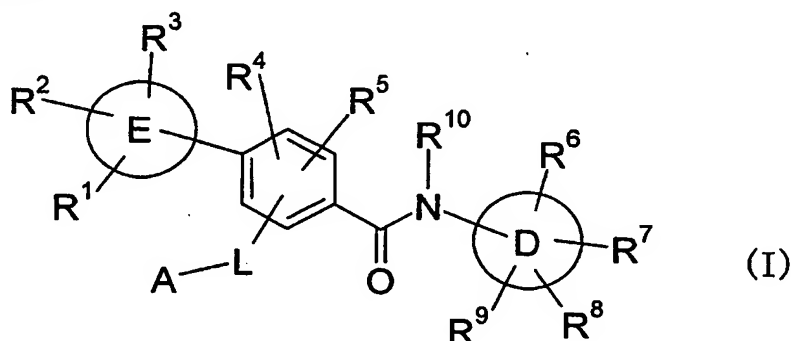
## 【課題を解決するための手段】

## 【0007】

本発明者等は、ベンゼン環がアミド結合を介してD環（単環若しくは2環系炭化水素環、又は単環若しくは2環系ヘテロ芳香環）と結合し、そして当該ベンゼン環が直接E環（単環若しくは2環系炭化水素環、又は単環若しくは2環系ヘテロ芳香環）と結合し、更に当該ベンゼン環がL（低級アルキレン）を介してA（アミノ部分、単環若しくは2環系ヘテロ環）と結合することを特徴とする、下記一般式（I）で示される化合物が、顕著なカプサイシン受容体V R 1 活性化抑制作用を有することを見出し、本発明を完成した。即ち本発明は、下記一般式（I）で示される化合物及びその塩に関する。

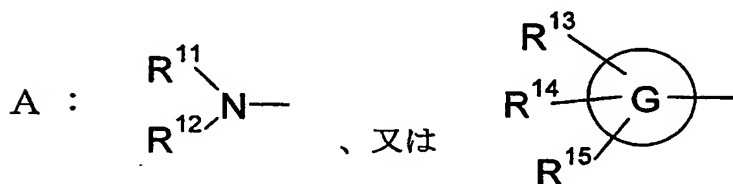
【0008】

【化6】



（上記式中の記号は、それぞれ以下の意味を有する。

【化7】



L：低級アルキレン、

D環、及びE環：同一又は異なって、単環若しくは2環系炭化水素環、又はN、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数5～12の単環若しくは2環系ヘテロ芳香環、

G環：N、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環、

R<sup>1</sup>～R<sup>9</sup>：同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、-OH、-SH、-O-低級アルキル、-O-低級アルキル-NH-低級アルキル、-O-低級アルキル-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、=O、-NH<sub>2</sub>、-NH-低級アルキル、-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-S-低級アルキル、-SO-低級アルキル、-SO<sub>2</sub>-低級アルキル、-CN、-COOH、-C(=O)-O-低級アルキル、-C(=O)-NH<sub>2</sub>、-C(=O)-NH-低級アルキル、-C(=O)-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-NH-C(=O)-低級アルキル、-NH-SO<sub>2</sub>-低級アルキル、-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH-低級アルキル、-C(=O)-低級アルキル、-NO<sub>2</sub>又は含窒素飽和ヘテロ環、

R<sup>10</sup>：水素原子、又は低級アルキル、

R<sup>11</sup>～R<sup>15</sup>：同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、-OH、-O-低級アルキル、-S-低級アルキル、-SO-低級アルキル、-SO<sub>2</sub>-低級アルキル、=O、-C(=O)H、-C(=O)-低級アルキル、-COOH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-NH-低級アルキル、-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-C(=O)-NH<sub>2</sub>、-C(=O)-NH-低級アルキル、-C(=O)-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-C(=O)-アリール、-C(=O)-NH-アリール、-NH-C(=O)-低級アルキル、-NH-C(=O)-低級アリール、-NH-SO<sub>2</sub>-低級アルキル、-N(低級アルキル)-SO<sub>2</sub>-低級アルキル、-C(=O)-O-低級アルキル、-低級アルキレン-O-低級アルキル、-低級アルキレン-NH-低級アルキル、-低級アルキレン



-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-低級アルキレン-アリール、シクロアルキル、アリール、-(N、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1~4個含有する環員数4~12の単環若しくは2環系ヘテロ環)、-低級アルキレン-(N、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1~4個含有する環員数4~12の単環若しくは2環系ヘテロ環)、-C(=O)-(N、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1~4個含有する環員数4~12の単環若しくは2環系ヘテロ環)、-低級アルキレン-N(低級アルキル)-(N、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1~4個含有する環員数4~12の単環若しくは2環系ヘテロ環)、又は-C(=O)-NH-(N、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1~4個含有する環員数4~12の単環若しくは2環系ヘテロ環)、ここに、前記単環若しくは2環系ヘテロ環はそれぞれハロゲン原子、低級アルキル、-O-低級アルキル又は-OHで置換されていてもよい。)

【発明の効果】

【0009】

本発明化合物は、優れたカプサイシン受容体VR1活性化抑制作用を有することから、神経因性疼痛や炎症性疼痛を始めとする各種疼痛、片頭痛や群発頭痛などの頭痛、掻痒、過活動膀胱や間質性膀胱炎などの膀胱疾患、喘息や慢性閉塞性肺疾患などの呼吸器疾患、過敏性腸症候群、各種炎症性疾患の治療剤として有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

以下、本発明化合物につき詳述する。

本明細書中の一般式の定義において「低級」なる用語は、特に断らない限り、炭素数が1~6の直鎖又は分枝状の炭素鎖を意味する。従って「低級アルキル」としては、好ましくは炭素数1~5のアルキルであり、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、1, 2-ジメチルプロピルが特に好ましい。

「低級アルキレン」としては、好ましくはメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン等の直鎖状のアルキレン、及びメチルメチレン等の分枝状のアルキレンである。メチレン、エチレンが特に好ましい。

「ハロゲン原子」はフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。特にフッ素原子、塩素原子が好ましい。

「ハロゲン置換低級アルキル」は、上述した低級アルキルに、同一又は異なった1~3個のハロゲン原子が置換されたものを意味する。特にトリフルオロメチルが好ましい。

「単環若しくは2環系炭化水素環」としては、ベンゼン環、ナフタレン環、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル環、C<sub>4-8</sub>シクロアルケニル環、及びシクロアルキル環若しくはシクロアルケニル環とベンゼン環が縮合した飽和炭化水素環縮合アリール環が挙げられる。好ましくはベンゼン環、ナフタレン環、インダン環及びテトラヒドロナフタレン環である。

「アリール」としては、好ましくは炭素数が6~14個のアリールであり、更に好ましくはフェニル及びナフチル基である。

「シクロアルキル」としては、好ましくは架橋を有していてもよい炭素数3~10個のシクロアルキル基であり、更に好ましくはシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びアダマンチル基である。

「含窒素飽和ヘテロ環」としては、1つのN原子を含み、更にN、S及びOからなるヘテロ原子を1つ含んでいてもよい5~8員飽和若しくは一部不飽和の単環ヘテロ環であり、好ましくは、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、モルホリニル、チオモルホリニル及びテトラヒドロピリジニル基である。

【0011】

「N、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1~4個含有する環員数5~12の単環若しくは2環系ヘテロ芳香環」としては、N、S及びOから選択されるヘテロ原子を1~4個含有する5~6員単環ヘテロ芳香環、並びにこれらがベンゼン環若しくは5~6員単環ヘテロ芳香環と縮合した2環系ヘテロアリール基であり、

これらの環は部分的に飽和されていてもよい。又、環原子にN原子若しくはS原子を含む場合は、オキシド又はジオキシドを形成してもよい。ここに5～6員単環ヘテロ芳香環としては、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、トリアジン、ピロール、フラン、チオフェン、チアゾール、イミダゾール、オキサゾール、イソチアゾール、ピラゾール、イソキサゾール、チアジアゾール、トリアゾール及びテトラゾール環が好ましく、2環系ヘテロ環としてはベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾキサゾール、ベンゾイソキサゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾトリアゾール、ベンゾチアジアゾール、ベンゾキサジアゾール、キノリン、イソキノリン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、フタラジン、シンノリン、インドール、インダゾール、イミダゾピリジン、ベンゾチオフェン、ベンゾチオフェン1, 1-ジオキシド、ベンゾフラン、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロ-1, 3-ベンゾキサゾール、ジヒドロ-1, 3-ベンゾチアゾール、1, 3-ベンゾジオキソール、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾキサジン、テトラヒドロベンゾキサゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロナフトピリジン、テトラヒドロキノキサリン、クロマン、ジヒドロベンゾジオキシン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン、ジヒドロベンゾチアゾール、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン、イソクロマン、インドリン及びプテリジン環が好ましい。更に好ましくは、ピリジン、ベンゾチアゾール、ベンゾキサゾール、キノリン、イソキノリン、インドリン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ベンゾチオフェン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン及びジヒドロ-1, 3-ベンゾキサゾール環である。

「N、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環」としては、上述した単環若しくは2環系ヘテロ芳香環に加えて、4～8員飽和若しくは一部不飽和の単環ヘテロ環、及びこれらがシクロアルキル環、シクロアルケニル環又は飽和若しくは一部不飽和の単環ヘテロ環と縮合した2環系ヘテロ環である。好ましくは、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、キヌクリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン1, 1-ジオキシド、アゼパン、アゾカン、1, 4-オキサゼパン、アゼチジン、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン、イミダゾリン等の飽和若しくは一部不飽和の単環ヘテロ環、及びデカヒドロキノリン、デカヒドロイソキノリン等の飽和若しくは一部不飽和の2環系ヘテロ環である。より好ましくは、含窒素飽和ヘテロ環、更に好ましくは、ピペリジン、ピペラジン及びモルホリン環である。

本発明化合物は(I)における好ましい化合物を以下に示す。

- i)  $R^1 \sim R^5$ が水素原子、ハロゲン、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルキル、-N(低級アルキル)<sub>2</sub>又は-O-低級アルキルである化合物。
- ii)  $R^6 \sim R^9$ が水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、-OH、-O-低級アルキル、=O、-NH-低級アルキル、-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-CN、-C(=O)-NH<sub>2</sub>、-NH-SO<sub>2</sub>-低級アルキル、-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-C(=O)-低級アルキル、-NO<sub>2</sub>又は含窒素飽和ヘテロ環である化合物。より好ましくは、水素原子、ハロゲン、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルキル、-OH、=O、-N(低級アルキル)<sub>2</sub>又は-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>である化合物。
- iii)  $R^{10}$ が水素原子である化合物。
- iv)  $R^{11} \sim R^{12}$ が水素原子、低級アルキル、-低級アルキレン-O-低級アルキル、-低級アルキレン-NH-低級アルキル、-低級アルキレン-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-低級アルキレン-アリール、シクロアルキル、アリール、-(N、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環)、又は-低級アルキレン-N(低級アルキル)-(N、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環)である化合物。より好ましくは水素原子、低級アルキル又は-低級アルキレン-O-低級アルキルである化合物。
- v)  $R^{13} \sim R^{15}$ が水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、-

OH、-O-低級アルキル、-NH<sub>2</sub>、-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-C(=O)-NH<sub>2</sub>、-C(=O)-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-NH-C(=O)-低級アルキル、-C(=O)-O-低級アルキル、-低級アルキレン-O-低級アルキル、アリール、-(N、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1~4個含有する環員数4~12の単環若しくは2環系ヘテロ環)、-低級アルキレン-(N、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1~4個含有する環員数4~12の単環若しくは2環系ヘテロ環)である化合物。より好ましくは、水素原子、低級アルキル、-O-低級アルキル又は-N-(低級アルキル)<sub>2</sub>である化合物。

vi) D環がベンゼン、ベンゾチアゾール、ベンゾキサゾール、キノリン、イソキノリン、インドール、インドリン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ベンゾチオフェン、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン、ジヒドロ-1,3-ベンゾキサゾール、ピリジン又はナフタレン環である化合物。

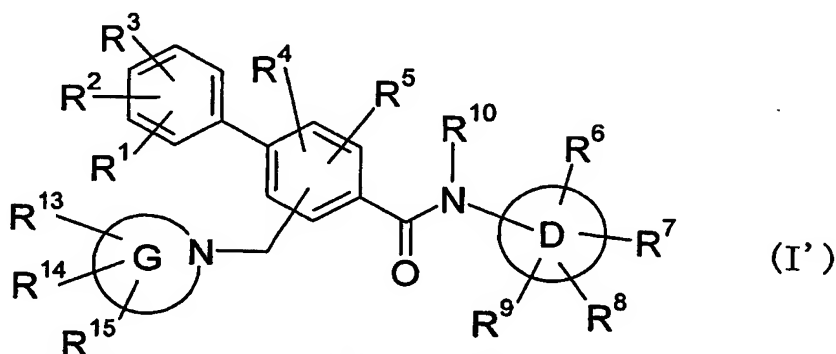
vii) E環がベンゼン環である化合物。

viii) Aがテトラヒドロピリジニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、アゼパニル又は1,4-オキサゼパニルである化合物。より好ましくはピペリジノ、1-ピロリジニル又はモルホリノ基である化合物。

ix) Lがメチレン又はエチレン、より好ましくはメチレンである化合物。

本発明において特に好ましい化合物は、下記(I')で示されるベンズアミド誘導体及びその塩である。

#### 【化8】



(式中、R<sup>1</sup>~R<sup>10</sup>、R<sup>13</sup>~R<sup>15</sup>及びD環は前記と同じ意味を有し、G環は含窒素飽和ヘテロ環を示す。)

#### 【0012】

また、本発明の化合物には、置換基の種類によっては幾何異性体、互変異性体、及び光学異性体などが存在する場合があるが、本発明はこれら異性体の混合物や単離されたものを包含する。

本発明化合物は、酸付加塩を形成する場合がある。また塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マイレン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

更に本発明には、本発明化合物の水和物、製薬学的に許容可能な各種溶媒和物や結晶多形の化合物等も含まれる。

また、本発明化合物には、生体内において代謝されて前記一般式(I)で示される化合物又はその塩に変換される化合物、いわゆるプロドラッグも含むものである。本発明化合

物のプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med. 5: 2157-2161 (1985)に記載されている基や、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163~198頁に記載されている基が挙げられる。

### 【0013】

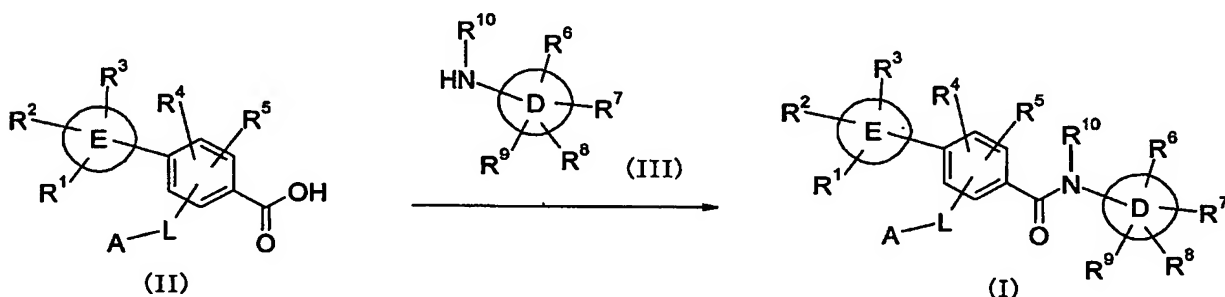
#### (製造法)

以下に本発明化合物の代表的な製造法を説明する。

なお、以下の製造方法において、官能基の種類によっては、当該官能基を原料ないし中間体の段階で適当な保護基、すなわち容易に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。しかるのち、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。このような官能基としては例えばアミノ基、水酸基、カルボキシル基等を挙げることができ、それらの保護基としては例えば、Protective Groups in Organic Synthesis 第3版 (T. W. Green及びP. G. M. Wuts著、JOHN WILLY & SONS, INC. 発行) に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。保護基の導入及び脱保護は当該参考書記載の方法を適時適用できる。

#### (第一製法)

### 【化9】



(式中、A、E環、L、D環及びR<sup>1</sup>~R<sup>10</sup>は前記の意味を有する。)

第一製法は、化合物(II)と化合物(III)を用いてカルボン酸とアミンの縮合反応により化合物(I)を合成する反応である。

本反応は化合物(II)とアミン誘導体(III)とを等量或いは一方を過剰量用いて、縮合剤の存在下、常法のアシル化反応に従い、アミド結合を形成すれば良い。縮合剤としては、例えばN,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート(HBTU)、カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)又はジエチルホスホリルシアニド等を好適に用いることができる。これら縮合剤は、カルボン酸に対して等量、或いは過剰量用いて行われる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒、例えばジメチルホルムアミド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エーテル、ジクロロエタン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジメトキシメタン、ジメトキシエタン、酢酸エチル、ベンゼン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシドやこれらの混合溶媒などを用いることができるが、適用方法に応じて適宜選択するのが好ましい。また、適用方法によっては、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン若しくは4-ジメチルアミノピリジン等の塩基の存在下で、又はこれら塩基を溶媒として反応させることにより、反応が円滑に進行する場合がある。通常、前記反応は冷却~室温下にて行うが、アシル化反応の種類によっては加温下で実施するほうが好ましい場合がある。

また、カルボン酸を対応するカルボン酸の活性誘導体に導いた後に、アミンと縮合させることも可能である。本反応においても化合物(II)とアミン誘導体(III)とを等量或いは一方を過剰量用いて反応を行う。カルボン酸の活性誘導体としては、p-ニトロフェノール等のフェノール系化合物、又は1-ヒドロキシスクシンイミド、若しくは1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等のN-ヒドロキシアミン系の化合物と反応させて得られる活性エステル、炭酸モノアルキルエステル、有機酸と反応させて得られる混合酸無水物、塩化ジ

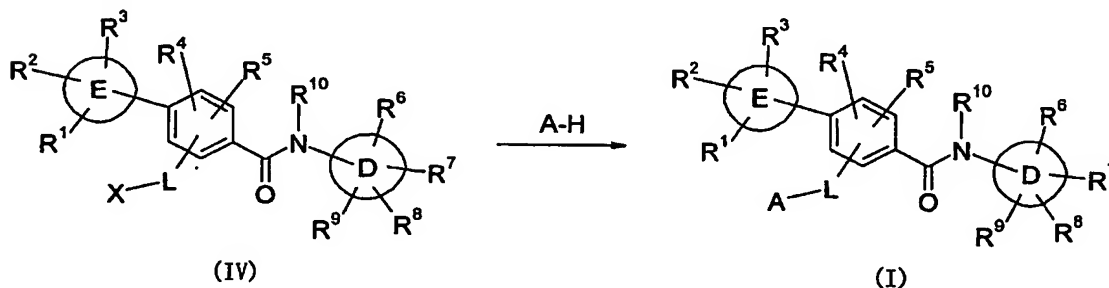
フェニルホスホリル及びN-メチルモルホリンとを反応させて得られるリン酸系混合酸無水物、エステルをヒドラジン及び亜硝酸アルキルと逐次反応させて得られる酸アジド、酸クロライド若しくは酸プロマイド等の酸ハロゲン化物、並びに対称型酸無水物等が挙げられる。カルボン酸の活性誘導体を合成する際の活性化試薬は化合物 (II) に対して等量又は、過剰量用いて実施される。この場合の反応条件も縮合剤を用いる場合と同様である。

また、ここに記載の反応以外でも、アミド結合を形成する反応であれば、いずれの反応も用いることが可能である。

#### 【0014】

(第二製法)

#### 【化10】



(式中、A、E環、L、D環及び $R^1 \sim R^{10}$ は前記の意味を有し、Xは $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、メタンスルホニルオキシ、又はトルエンスルホニルオキシ基等の脱離基を意味する。)

第二製法は、化合物 (IV) とアミン化合物 A-H を用いて、求核置換反応により化合物 (I) を合成する反応である。

本反応は、化合物 (IV) と A-H とを等量或いは一方を過剰量用いて、塩基（好ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、カリウム-tert-ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、水素化ナトリウム）を加え、溶媒として第一製法に記載の溶媒を用い、氷冷下から加温下にて実施される。

#### 【0015】

本発明化合物 (I) が種々の側鎖や官能基を有する場合、これらの化合物は本発明化合物又はその製造中間体を原料として、当業者にとって自明である反応、又はこれらの変法を用いることにより、容易に合成することができる。かかる例としては、第一製法により得た化合物 (I) の $R^1 \sim R^9$ のいずれかを変換、又は新たに導入する変換が挙げられ、例えば以下に示す反応が適用できる。

式 (I) 中、 $R^1 \sim R^9$ のいずれかの置換基が $-SO_2-NH_2$ 、又は $CO-NH_2$ である化合物は、各々対応する $R^1 \sim R^9$ が $-SO_3H$ 、又は $CO_2H$ である化合物を用いて製造できる。この反応は、第一製法と同様の条件下、 $R^1 \sim R^9$ の $-SO_3H$ 、又は $CO_2H$ とアンモニアを縮合させることにより行われる。

また、式 (I) 中、D環が飽和環であり、 $R^6 \sim R^9$ のいずれかの置換基が $-OH$ である化合物は、本置換基がカルボニル基である化合物を用いて、還元反応の常法を適用することにより製造することができる。例えば、Tetrahedron, 35, 567-607 (1979)に記載の方法を参考に実施することが可能である。

また、式 (I) 中、D環若しくはE環がヘテロ環であり、環内のヘテロ原子がオキシドへと酸素化されているものは、酸化反応の常法を用いて当該ヘテロ原子を酸素化することにより合成できる。この反応は、J. Heterocycl. Chem. 19, 237-240, (1982)、J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1949-1955, (1984)に記載されている方法を参考に実施することができる。

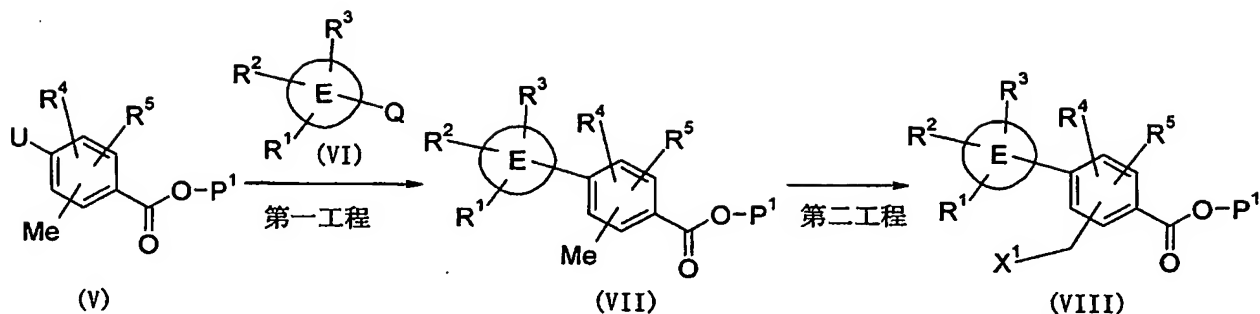
#### 【0016】

(原料化合物の製法)

以下、本発明化合物 (I) の原料化合物について代表的な製造法を説明する。

(第一工程及び第二工程)

## 【化11】



(式中、E環及び $R^1 \sim R^5$ は前記の意味を有し、U及びQは、いずれか一方が $-\text{Br}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{I}$ 又は $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{CF}_3$ であり、他方が $-\text{B}(\text{OH})_2$ 又は $-\text{B}(\text{O-低級アルキル})_2$ を意味する。 $P^1$ は、メチル基、エチル基、ベンジル基又は $\text{tert}$ -ブチル基等のカルボキシルの保護基、 $X^1$ は $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 又は $-\text{I}$ を意味する。)

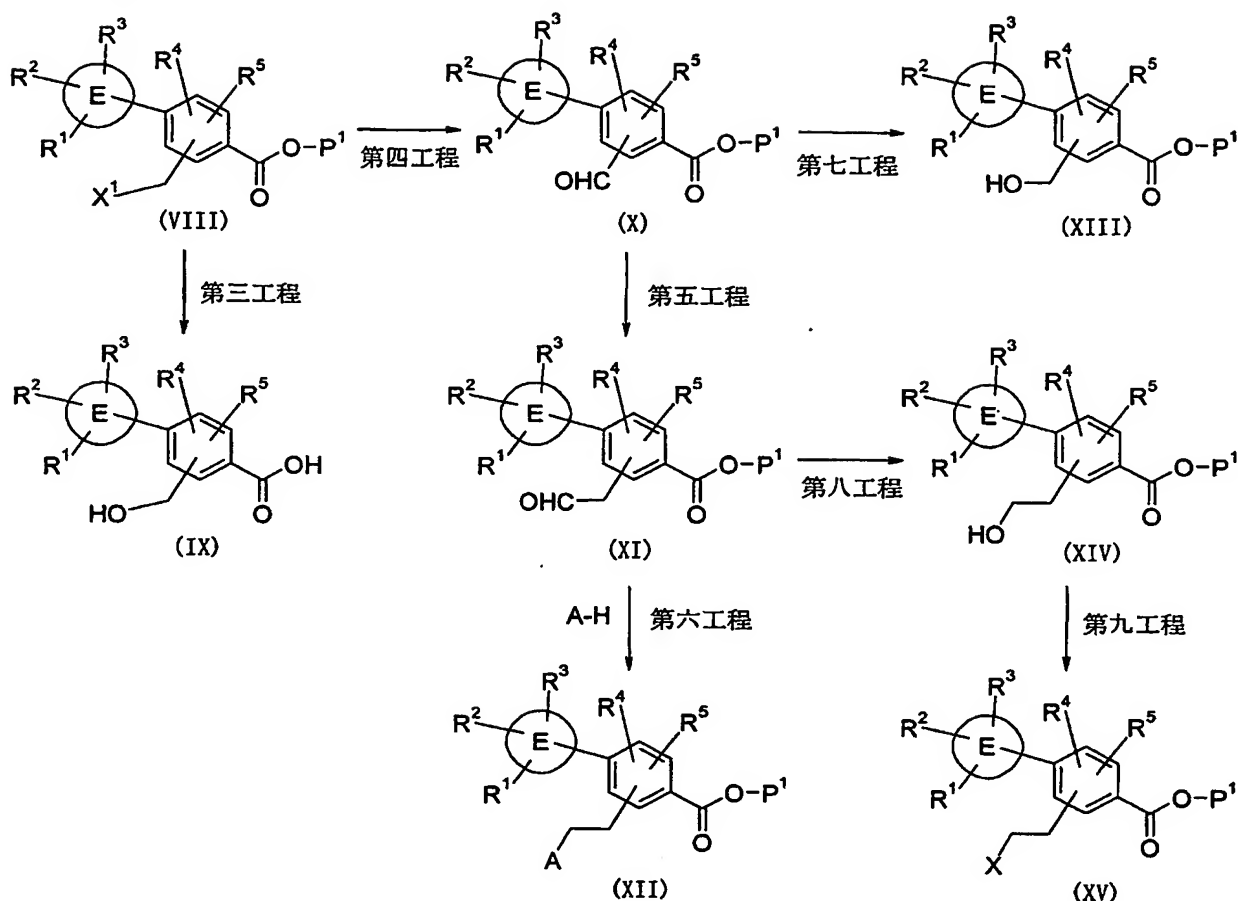
第一工程は、化合物(V)及び化合物(VI)を用いて、ハロゲン化アリール又はアリールトリフルオロメタンスルホナートとアリールボロン酸のクロスカップリング反応により、化合物(VII)を製造する工程である。この反応は、Synth. Commun., 11, 513-519 (1981)、Synlett 2000, No.6, 829-831、及びChem. Lett., 1989, 1405-1408を参考に実施することができる。

第二工程は、化合物(VII)をハロゲン化剤で処理することにより(VIII)を製造する工程である。この反応は、N-ブロモスクシンイミド、臭素、塩化スルフルル又は臭化銅(II)などをハロゲン化剤として用い、四塩化炭素、クロロホルム、ベンゼンなどの溶媒中、必要に応じて過酸化ベンゾイル、2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル、 $\text{tert}$ -ブチルヒドロペルオキシド或いはテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムなどを加えるか、又は光を照射し、室温から加熱還流下実施される。

## 【0017】

(第三工程～第九工程)

## 【化12】



(式中、A、E環、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^5$ 、 $\text{P}^1$ 、 $\text{X}^1$ 及びXは前記の意味を有する。)

第三工程は、化合物(VIII)の保護基 $\text{P}^1$ を除去すると共に、 $\text{X}^1$ 基の加水分解を行うことにより、化合物(IX)を製造する工程である。本反応は、化合物(VIII)に対して二等量或いは過剰量の水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基を用い、溶媒にエタノール、メタノール、水、ジオキサン、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミドなど、又はこれらの混合溶媒を用い、通常、室温から加温下実施される。これら塩基による加水分解では脱保護されない保護基の場合には、化合物(VIII)の $\text{X}^1$ 基の加水分解を行った後に、カルボン酸の保護基に応じて、塩酸等の酸による加水分解、接触水素添加等の還元又はトリフルオロ酢酸等による処理等を選択して脱保護反応を行えばよく、反応条件等は前出の「Protective Groups in Organic Synthesis」に記載の手法を用いればよい。

第四工程は、化合物(VIII)に対して酸化反応を行い、化合物(X)を製造する工程である。この反応は、N-メチルモルホリン-N-オキシド、トリメチルアミン-N-オキシド、J. Am. Chem. Soc., 71, 1767-1769, (1949)に記載の2-ニトロプロパンのナトリウム塩、又は硝酸銀などの酸化剤を用い、アセトニトリル又はエタノールなどの溶媒中、氷冷下から加熱還流下で実施される。

第五工程は、化合物(X)から化合物(XI)を製造する工程である。この反応は反応剤として(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド、又は(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムプロミドなどを用い、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、水素化ナトリウム、カリウム-tert-ブトキシドなどの塩基の存在下、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル又はシクロペンチルメチルエーテルなどの溶媒中、 $-78^\circ\text{C}$ から加温下で実施される。

第六工程は、化合物(XI)とA-Hを還元的アミノ化反応により縮合させ化合物(XII)を製造する工程である。この反応では、還元剤としてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム又は水素化ホウ素ナトリウムなどを用い、必要に応じて有機酸(好ましくは、酢酸、

ギ酸又はp-トルエンスルホン酸)、金属塩(好ましくはテトラアセトキシチタン)などのルイス酸を加える。溶媒としてジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素又はテトラヒドロフランなどを用い、氷冷下から加温下で実施される。

第七工程及び第八工程は、各々化合物(X)及び(XI)のホルミル基を還元し、化合物(XIII)及び(XIV)を製造する工程である。本反応は、Tetrahedron, 35, 567-607 (1979)に記載の方法を参考に実施することが可能である。

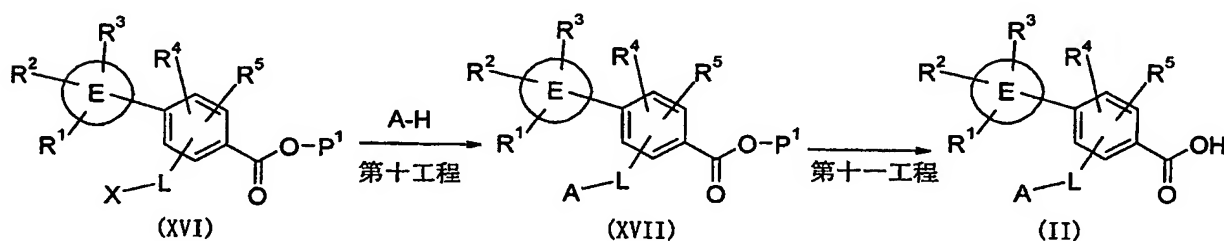
第九工程は、化合物(XIV)の水酸基をハロゲン化又は、スルホン酸エステルへと変換することにより、化合物(XV)を製造する工程である。ハロゲン化は酸ハロゲン化物(好ましくは塩化チオニル、三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リン或いは三臭化リンなど)を用いるか、又は、トリフェニルホスフィンと四塩化炭素、或いはトリフェニルホスフィンと四臭化炭素などを用いることができる。スルホン酸エステルへの変換は、塩基(好ましくは、トリエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウム)存在下、メタンスルホニルクロリド或いはp-トルエンスルホニルクロリドで処理することにより実施される。溶媒としてジクロロエタン、メチレンクロリド、クロロホルム、ジオキサン又はヘキサンなどを用い、氷冷から加熱還流することにより実施される。また、得られた塩化物、臭化物、スルホン酸エステルに対してヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムなどを作用させることにより、ヨウ化物を得ることもできる。この場合の溶媒としてアセトン、2-ブタノン、エタノールなどが用いられる。

化合物(XIII)に対しても第九工程と同様の反応条件を適用することにより、化合物(XIII)の水酸基をハロゲン化又は、スルホン酸エステルへ変換することができる。

【0018】

(第十工程及び第十一工程)

【化13】



(式中、A、E環、L、 $R^1 \sim R^5$ 、 $P^1$ 、Xは前記の意味を有する。)

第十工程及び十一工程は、前記第九工程までの製造法を用いて製造した化合物(XVI)を用いて、第一製法における原料化合物(II)を製造する工程を示したものである。

まず、第十工程は、化合物(XVI)とA-Hを反応させ、化合物(XVII)を製造する工程である。この反応は、第二製法と同様の条件で行えばよい。

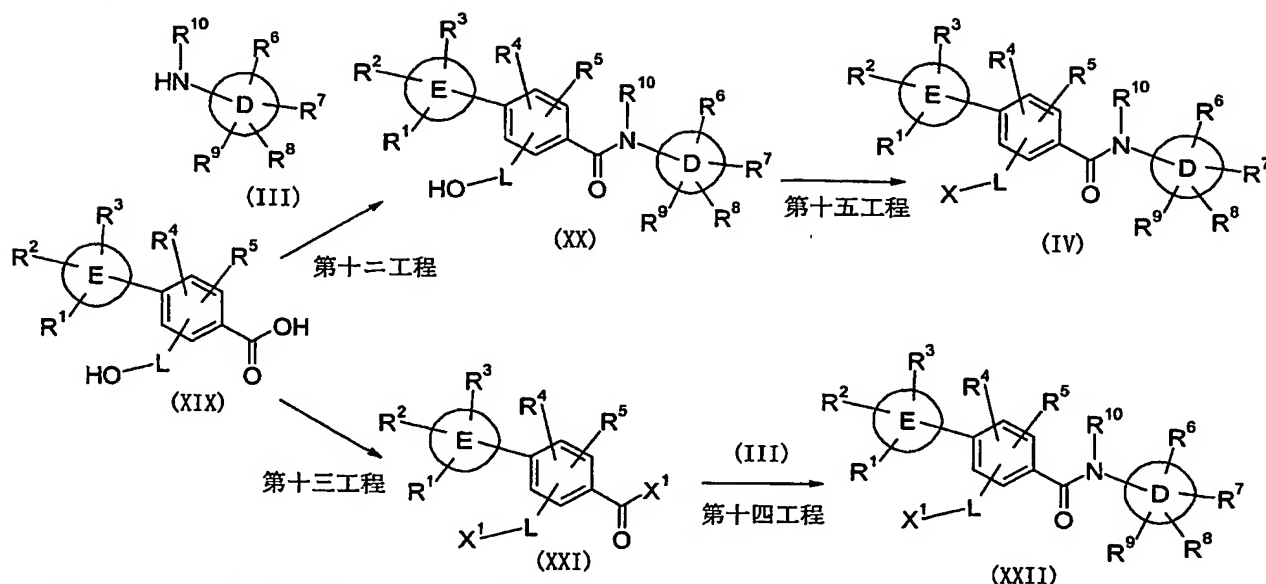
第十一工程は、化合物(XVII)の保護基 $P^1$ を除去し、化合物(II)を製造する工程である。脱保護の反応は、カルボン酸の保護基に応じて、前出の「Protective Groups in Organic Synthesis」に記載の手法を使用するのが好ましい。

【0019】

(第十二工程～第十五工程)



## 【化14】



(式中、L、E環、D環、 $R^1 \sim R^{10}$ 及びX、 $X^1$ は前記の意味を有する。)

第十二～第十五工程は、第二製法における原料化合物(IV)の製造工程を示したものである。

まず、化合物(IV)は、第十二工程及び第十五工程を逐次行うことで製造することができる。本反応は、化合物(XIX)と化合物(III)を第一製法と同様の方法で縮合した後、得られる化合物(XX)の水酸基を第九工程と同様にハロゲン化、又はスルホン酸エステルへと変換することにより実施することができる。

また、式(IV)においてXが $X^1$ に限定された化合物、すなわち化合物(XXII)は、第十三工程及び第十四工程を経て製造することも可能である。すなわち、化合物(XIX)を第九工程記載のハロゲン化反応の条件で処理することにより、水酸基のハロゲン化とカルボキシル基の酸ハロゲン化物への変換を同時に行い、得られた酸ハロゲン化物(XXI)を、別途用意したアミン誘導体(III)と反応させることによりアミド結合を形成すれば良い。溶媒としてジクロロエタン、メチレンクロリドなどを用い、塩基(ピリジン、トリエチルアミン、炭酸カリウム又は炭酸水素ナトリウムなど)の存在下、冷却から室温下にて行うが、アシル化反応の種類によっては、加温下で実施する。

また、化合物(IV)は、化合物(XVI)の保護基 $P^1$ を除去し得られるカルボン酸と、アミン化合物(III)を第一製法と同様の条件で縮合することにより合成することも可能である。

## 【0020】

この様にして製造された本発明化合物は、当該分野における慣用の化学操作、例えば、抽出、沈澱、分画クロマトグラフィー、分別結晶化、再結晶等により単離、精製することができる。また、本発明化合物の遊離化合物は、通常の造塩反応に付すことにより所望の塩に導くことができる。

また、本発明化合物が不斉炭素を有する場合には光学異性体が存在する。これらの光学異性体は適切な塩と再結晶する分別結晶化やカラムクロマトグラフィー等の常法により光学分割することができる。

## 【0021】

## (試験方法)

本発明の化合物の優れたカプサイシン受容体VR1活性化抑制作用は、以下に示す試験方法により確認された。

## 1. VR1安定発現細胞を用いた受容体結合試験

## (1) ヒトVR1安定発現細胞の構築

ヒト脳由来のmRNAを鋳型に、VR1遺伝子に特異的なプライマーセットを用いてRT-PCRにて増幅し、cDNAを得た。得られたcDNAをpcDNA3.1ベクターに組み込み、HEK293細胞又は

CHO-K1細胞に導入した。VR1/HEK293細胞を10% FBS、100  $\mu$ g/ml ストレプトマイシン、100 U/ml ペニシリン及び400  $\mu$ g/ml G418を含むDMEM培地（インビトロジェン社、米国）を用いて、VR1/CHO細胞を10% FBS、100  $\mu$ g/ml ストレプトマイシン、100 U/ml ペニシリン及び400  $\mu$ g/ml G418を含むHumF12培地（インビトロジェン社、米国）を用いてそれぞれ選択し、受容体安定発現細胞株を作製した。受容体安定発現細胞はそれぞれ上記培地中で継代した。

## (2) 膜標品の作製

上記VR1/HEK293細胞をシャーレで大量に培養した後培地を除去し、氷冷PBSを加えて掻き取った。1000 rpm、4℃で10分間遠心し、得られた沈渣にホモジナイズ用緩衝液（25 mM Tris-HCl、220 mM ショ糖、pH 7.4）を加えてホモジナイズした後、2,200 rpm、4℃で10分間遠心した。得られた上清を30,000 x g、4℃で20分間遠心し、得られた沈渣に25 mM Tris-HCl、pH 7.4を加え、30,000 x g、4℃で20分間遠心する操作を2回繰り返した。得られた沈渣を25 mM Tris-HCl、pH 7.4に懸濁し、蛋白濃度をプロテインアッセイ染色液（バイオ・ラッド社、米国）を用いて決定した。作成した膜標品は-80℃にて保存した。

【0022】

## (3) 受容体結合試験

上記 [Neurosci. 57: 747-757 (1993)]の方法を改変して実施した。アッセイ用緩衝液（25 mM Tris-HCl、0.025% BSA、pH 7.4）147  $\mu$ l、試験化合物3  $\mu$ l、 $^3$ H RTX 50  $\mu$ l（約50,000 dpm; パーキンエルマーライフサイエンス社、米国）、前述膜標品100  $\mu$ l（蛋白量約25  $\mu$ g）を混合し、37℃で60分間インキュベートした後、氷上で10分間インキュベートした。氷冷した $\alpha_1$  acid protein (AGP; シグマ社)を200  $\mu$ g/50  $\mu$ l加え、さらに5分間インキュベートした。インキュベーションの終了は、反応液をGF/Bフィルター（パーキンエルマーライフサイエンス社、米国）を用いて急速濾過することにより行った。氷冷した25 mM トリス塩酸緩衝液（pH 7.4）で7回洗浄した後、フィルターの放射活性を液体シンチレーションカウンター（2500TR; パッカード社、米国）にて測定した。特異結合は全結合量のうち1  $\mu$ M RTXによって置換された部分とした。試験化合物の評価は、特異結合に及ぼす結合阻害率を求めて行った。IC<sub>50</sub>値はロジスティック（Logistic）回帰法により算出した。

その結果、本発明化合物は強いVR1受容体親和性を示した。本発明化合物の代表的化合物の受容体結合試験の結果は、下記表1の通りである。

【表1】

| 化合物    | IC <sub>50</sub> (nM) | 化合物    | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|--------|-----------------------|
| 実施例 1  | 350                   | 実施例 7  | 82                    |
| 実施例 60 | 100                   | 実施例 71 | 320                   |

【0023】

## 2. VR1安定発現細胞を用いた $^{45}$ C a 取り込み試験

VR1/CHO細胞をウェル当たり30,000細胞の密度で96穴白色培養プレート中に播種した。上記培地中で24時間培養後、培地をアッセイ用緩衝液（PBS、0.1 mM CaCl<sub>2</sub>、1 mM MgCl<sub>2</sub>、10 mM HEPES、10 mM グルコース、0.025% BSA、pH 7.4）25  $\mu$ lに置換し、37℃で10分間インキュベートした。約4kBqの $^{45}$ C a、最終濃度が300 nMになるよう調整したカブサイシン（シグマ社、米国）及び試験化合物の混合液25  $\mu$ lをウェルに添加し、37℃で10分間インキュベートした。混合液を洗浄用緩衝液（PBS、0.1 mM CaCl<sub>2</sub>、1 mM MgCl<sub>2</sub>）で3回洗浄し、0.1N NaOH 17  $\mu$ l及び100  $\mu$ lの液体シンチレーター（マイクロシンチ-PS; パーキンエルマーライフサイエンス社、米国）を添加し、放射活性をマイクロプレート用シンチレーションカウンター（トップカウント; パーキンエルマーライフサイエンス社、米国）で測定した。特異的取り込みは全 $^{45}$ C a 取り込み量のうち10  $\mu$ M カブサゼピン（シグマ社、米国）によって置換された部分とした。試験化合物の評価は、300 nM カブサイシン

により生じる特異的取り込みに及ぼす阻害率を求めて行った。

その結果、本発明化合物はVR1を介した強い<sup>45</sup>Ca取り込み作用を示した。

### 3. カプサイシンテスト

上記[Neuropharmacol. 31: 1279-1285 (1992)]に従い実施した。マウス (ddY、雄性、4-5週齢) の足裏にカプサイシン 1.6  $\mu$ gを投与し、投与後5分間の肢舐め行動発現時間を計測した。試験化合物はカプサイシン投与の30分前に腹腔内投与、若しくは45分前に経口投与した。試験化合物の評価は、溶媒投与群における肢舐め行動発現時間を100%とした際の抑制率を求めて行った。

その結果、本発明化合物は、腹腔内投与においても経口投与においても、強い疼痛行動抑制作用を示した。

#### 【0024】

一般式(I)で示される本発明化合物やその製薬学的に許容される塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、坐剤、軟膏、貼付剤等に調製され、経口的又は非経口的に投与される。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、安定化剤、可溶化剤、又は溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により胃溶性若しくは腸溶性コーティング剤で被膜してもよい。

#### 【0025】

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等であって、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エチルアルコールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、溶解補助剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エチルアルコールのようなアルコール類、ポリソルベート80(商品名)等がある。

このような組成物は、更に等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、可溶化剤又は溶解補助剤のような添加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらは又無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

本発明化合物のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年齢や性別等を考慮して適宜決定されるが、通常成人1日当たり経口で0.1~500mg、非経口で0.01~100mgであり、これを1回或いは数回に分けて投与する。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。

#### 【実施例】

##### 【0026】

以下実施例を挙げ、本発明化合物の製造方法を具体的に説明する。なお、本発明化合物の原料化合物の製造方法を参考例として示す。

##### 参考例1

炭酸ナトリウム 55.9gとフェニルボロン酸 38.6gを水 150mlに懸濁させ、これに400mlのトルエンに溶解させた4-プロモ-3-メチル安息香酸エチル 51.4gを加えた後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 4.0gを加え2時間加熱還流した。反応液を室温

まで冷却した後、セライトを用いて濾過を行い、ろ液に水を加えトルエンにて有機層を抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル）により精製し、無色油状のエチル 2-メチルビフェニル-4-カルボキシラート 50.4gを得た。

#### 参考例 2

4-フェニル-3-メチル安息香酸エチル 10gを四塩化炭素 130mlに溶解させ、90℃に加熱し、N-ブロモスクシンイミド 1.0gと2, 2'-アズビスイソブチロニトリル 136mgを加えた。反応液を加熱還流させた後、N-ブロモスクシンイミド 6.78gを加え1時間半加熱還流させた。反応液を室温まで冷却した後、析出物を濾過により除き、ろ液に水を加え四塩化炭素にて有機層を抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し白色固体のエチル 2-(プロモエチル) ビフェニル-4-カルボキシラート 13.6gを得た。

#### 【0027】

#### 参考例 3

エチル 2-(プロモエチル) ビフェニル-4-カルボキシラート 13.6gをN, N-ジメチルホルムアミド 50mlに溶解させ、これに氷冷下、N, N-ジメチルホルムアミド 50ml、ピペリジン 6.2mlと炭酸カリウム 9.2gの懸濁液を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：アンモニア水）により精製し、薄い黄色油状のエチル 2-(ピペリジン-1-イルメチル) ビフェニル-4-カルボキシラート 12.6gを得た。

#### 参考例 4～16

参考例 3と同様にして後記表に示される参考例 4～16の化合物を得た。

#### 参考例 17

エチル 2-(ピペリジン-1-イルメチル) ビフェニル-4-カルボキシラート 11gをエタノール 150mlに溶解させ、氷冷下、1Mの水酸化ナトリウム水溶液 51mlを加え、室温にて10時間攪拌した。氷冷下、反応液に1Mの塩酸水溶液 51mlを加えた後、溶媒を留去し、2-(ピペリジン-1-イルメチル) ビフェニル-4-カルボン酸と1.5塩化ナトリウムの混合物である薄い桃色固体 12.6gを得た。

#### 参考例 18～30

参考例 17と同様にして後記表に示される参考例 18～30の化合物を得た。

#### 参考例 31～35

参考例 3と同様にして後記表に示される参考例 31～35の化合物を得た。

#### 参考例 36～40

参考例 17と同様にして後記表に示される参考例 36～40の化合物を得た。

#### 参考例 41

エチル 2-(プロモエチル) ビフェニル-4-カルボキシラート 9.3gをアセトニトリル 100mlに溶解させ、室温にてN-メチルモルホリン-N-オキサイド 7.0gを加え4時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル）により精製し、白色固体のエチル 2-ホルミルビフェニル-4-カルボキシラート 4.94gを得た。

#### 【0028】

#### 参考例 42

(メトキシメチル) トリフェニルホスホニウム クロリド 17.1gをテトラヒドロフラン 150mlの懸濁液を-78℃に冷却し、この懸濁液に1.59Mのn-ブチルリチウムヘキサン溶液を滴下し、30分攪拌した。さらに反応液を-40℃に昇温し10分間攪拌した後、再び-78℃に冷却しテトラヒドロフラン 20mlに溶解させたエチル 2-ホルミルビフェニル-4-カルボキシラート 4.2gを20分かけて滴下した。反応液を-50℃から12時間かけて10℃まで昇温し、室温にて4時間攪拌した。反応溶液を留去し、残渣に酢酸

エチルと水を加え有機層を分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥、溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル）により精製し、無色の油状物質 1.66gを得た。この物質を 1, 2-ジクロロエタン 50ml に溶解させ、室温にてギ酸 25ml を加え 5 1 時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液操作し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル）により精製し、白色固体のエチル 2-（2-オキソエチル）ビフェニル-4-カルボキシラート 1.06g を得た。

#### 参考例 4 3

エチル 2-（2-オキソエチル）ビフェニル-4-カルボキシラート 1.06g を 1, 2-ジクロロエタン 20ml に溶解させ、室温にてピペリジン 3.95ml と酢酸 589  $\mu$ l、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 1.09g を加え 3 時間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え、分液操作により得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：アンモニア水）により精製し、油状のエチル 2-（ピペリジン-1-イルエチル）ビフェニル-4-カルボキシラート 1.3g を得た。

#### 参考例 4 4

参考例 1 7 と同様にして後記表に示される参考例 4 4 の化合物を得た。

#### 参考例 4 5

参考例 1 と同様にして後記表に示される参考例 4 5 の化合物を得た。

#### 参考例 4 6

参考例 2 と同様にして後記表に示される参考例 4 6 の化合物を得た。

#### 参考例 4 7 ~ 5 0

参考例 3 と同様にして後記表に示される参考例 4 7 ~ 5 0 の化合物を得た。

#### 参考例 5 1 ~ 5 6

参考例 1 7 と同様にして後記表に示される参考例 5 1 ~ 5 6 の化合物を得た。

#### 参考例 5 7

2-（ヒドロキシメチル）ビフェニル-4-カルボン酸 14.71g を 1, 2-ジクロロエタン 160ml に加え、これに N, N-ジメチルホルムアミド 0.5ml と塩化チオニル 11.75ml を加えた。反応液を加熱還流下 1 時間攪拌した後、室温にて塩化チオニル 8ml を加え、加熱還流下 3 時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応溶媒を減圧下留去し、残渣に 1, 2-ジクロロエタン 200ml を加え、氷冷下、1, 3-ベンゾチアゾール-5-アミン 8.07g とピリジン 17.4ml を加え、室温にて攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル）により精製し、黄色泡状物質 N-1, 3-ベンゾチアゾール-5-イル-2-（クロロメチル）ビフェニル-4-カルボキサミド 11.23g を得た。

#### 参考例 5 8

6-ニトロインドリン 2.5g をメチレンクロリド 50ml に溶解させ、これにトリエチルアミン 6.37ml を加えた。氷冷下、メタンスルホニルクロリド 3.51g を滴下し、反応液を室温にて 3 時間攪拌した後、氷水を加え 1 時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し、残渣に 1 M 塩酸水を加え析出物をろ取し、茶色固体の 1-メチルスルホニル-6-ニトロインドリン 3.52g を得た。

#### 参考例 5 9

6-ニトロ-2 H-ベンゾチアジン-3（4 H）-オン 500mg を N, N-ジメチルホルムアミド 11.5ml に溶解させ、これに純度 55% の水素化ナトリウム 114mg を氷冷下加え、室温にて 30 分間攪拌した。反応液にヨウ化メチル 444  $\mu$ l を加え室温にて 2 時間攪拌した。この反応液に、氷冷下メタノール 2ml を加え室温にて 10 分間攪拌した後に水を加え、酢酸エチルにて有機層を抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）により精製し、4-メチル-6-ニトロ-2 H-1, 4-ベンゾチアジン-3（4 H）-オン 308mg を得た。

#### 参考例 6 0、6 1

参考例 59 と同様にして後記表に示される参考例 60、61 の化合物を得た。

参考例 62

2-クロロ-5-ニトロ-1, 3-ベンゾチアゾール 160mg をテトラヒドロフラン 7.4ml に溶解させ、これに室温にて 1M ジメチルアミン テトラヒドロフラン溶液 1.86ml を加え 16.5 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて有機層を抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル）により精製し、黄色固体の N, N-ジメチル-5-ニトロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-アミン 173mg を得た。

参考例 63

2, 3-ジクロロピリジン 2.0g を 2M のジメチルアミンテトラヒドロフラン溶液 13.5ml に溶解させ封管条件下、100℃にて 6 時間攪拌した。室温まで冷却した後、飽和重曹水を反応液に加え酢酸エチルにて抽出操作を行った。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥処理、濾過を行い、ろ液を減圧下濃縮し黄色油状物質 693mg を得た。次いで、得られた油状物質 693mg を氷冷下、濃硫酸 5ml に溶解し、発煙硝酸 1.2g と濃硫酸 0.7ml の混合液をゆっくり加えた。氷冷下 30 分攪拌した後、反応液を冷水へ加え、次いで炭酸ナトリウムを塩基性になるまで加えた。酢酸エチルを加え有機層を抽出、硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル）により精製し、黄色固体の 3-クロロ-N-メチル-5-ニトロピリジン-2-イルアミン 347mg を得た。

参考例 64

1-メチル-6-ニトロ-1H-インドール 1.4g を tert-ブチルアルコール 20ml に溶解させ、N-プロモコハク酸イミド 3.5g を 4 回に分割して加え、室温にて 4 時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルにて有機層を抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル）により精製し、黄色固体の 3, 3-ジブromo-1-メチル-6-ニトロ-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 2.44g を得た。

参考例 65

1-メチルスルホニル-6-ニトロインドリン 2.00g とエタノール 100ml、テトラヒドロフラン 100ml の混合溶媒にアルゴン雰囲気下 10% パラジウム炭素 300mg を加え、水素雰囲気下、室温にて 3 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、ろ液の有機溶媒を減圧下留去し、残渣にメタノールと酢酸エチル、テトラヒドロフランの混合液 200ml を加えた。アルゴン雰囲気下、10% パラジウム炭素 1g を加え、水素雰囲気下、室温にて 3 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、ろ液の有機溶媒を減圧下除去し、薄い黄色固体の 1-メチルスルホニル-6-アミノインドリン 1.66g を得た。

参考例 66 ~ 71

参考例 65 と同様にして後記表に示される参考例 66 ~ 71 の化合物を得た。

参考例 72

エチル 4-ホルミル-3-ニトロベンゾアート 3.2g をトルエン 70ml に溶解させ、メチルトリフェニルホスホラニリデンアセタート 5.75g を加え還流下 6 時間攪拌した。放冷後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル）にて精製し、白色固体のエチル 4-[(1E)-3-メトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル]-3-ニトロベンゾアート 3.63g を得た。

参考例 73

エチル 4-[(1E)-3-メトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル]-3-ニトロベンゾアート 1.8g とエタノール 32ml、テトラヒドロフラン 32ml の混合物にアルゴン雰囲気下、10% パラジウム炭素 640mg を加え、水素雰囲気下、室温にて 2 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、ろ液の有機溶媒を減圧下除去し、残渣にメタノール 50ml と濃塩酸 2 滴を加え、60℃にて 30 分間攪拌した。室温まで冷却後、反応液を減圧下留去し、残渣に水とクロロホルムを加え分析操作をおこなった。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン



: 酢酸エチル) により精製し、白色固体のエチル 2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-カルボキシラート 1.16gを得た。

#### 参考例 7 4

1-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-カルボン酸 200mgをトルエン 10mlに懸濁させ、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA) 268mg、tert-ブチルアルコール 722mg、トリエチルアミン 0.135mlを加え、加熱還流下 14 時間攪拌した。放冷後、反応溶液を減圧下濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルにて有機層を抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣に 4 M 塩酸酢酸エチル溶液 5mlを加え、室温にて 7 時間攪拌した後、反応液を減圧下濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて有機層を抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール: アンモニア水) により精製し、白色固体の 7-アミノ-1-メチル-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H)-オン 80mgを得た。

#### 参考例 7 5

3-クロロ-N-メチル-5-ニトロピリジン-2-イルアミン 329mg、鉄粉 489mg、酢酸 9mlの懸濁液を 60℃にて 2 時間攪拌した。室温に冷却したした後、エタノールを加え反応液をセライトにて濾過した。ろ液を減圧下濃縮し、酢酸エチル、飽和重曹水を加え、分液操作にて得られた有機層に 1 M の水酸化ナトリウム水溶液を加え分液操作を行い、得られた有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過を行い、得られたろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール) により精製し、茶色油状物質の 3-クロロ-2-メチルアミノ-5-アミノピリジン 193mgを得た。

#### 【0029】

#### 実施例 1

2- (ピペリジン-1-イルメチル) ビフェニル-4-カルボン酸と 1.5 塩化ナトリウムの混合物 500mgを 1, 2-ジクロロエタン 20mlに懸濁させ、これに 1, 2-ジクロロエタン 2mlに溶解させた 3-メトキシアニリン 174mgを加え、氷冷下、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート 694mg、N-メチルモルホリン 211 $\mu$ lを加え、室温にて 3.0 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムにて有機層を抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール: アンモニア水) により精製し、N- (3-メトキシフェニル) -2- (ピペリジン-1-イルメチル) ビフェニル-4-カルボキサミドを得た。これを酢酸エチル 3mlに溶解させ、4 M の塩酸酢酸エチル溶液 1mlを加え、溶媒を留去しエタノールにて結晶化させ、白色粉末の N- (3-メトキシフェニル) -2- (ピペリジン-1-イルメチル) ビフェニル-4-カルボキサミド 塩酸塩 103mgを得た。

#### 実施例 2

3-アミノフェノール 227mgと 3- (ピペリジン-1-イルメチル) ビフェニル-4-カルボン酸 (2.08mmol) と塩化ナトリウムの混合物を N, N-ジメチルホルムアミド 7mlに懸濁させ、これに 1-エチル-3- (3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 599mgを室温にて加え 10 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと 1 M の塩酸水を加え、分液操作により得られた水層部分に炭酸水素ナトリウムを水層が塩基性になるまで加え、この水層に酢酸エチルを加え分液操作を行った。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し、得られた白色固体をエタノールに溶解させ、4 M の塩酸酢酸エチル溶液を加え溶媒を留去した。得られた残渣にエタノールと水を加え結晶化をおこない、白色粉末の N- (3-ヒドロキシフェニル) -3- (ピペリジン-1-イルメチル) ビフェニル-4-カルボキサミド 塩酸塩 436mgを得た。

#### 実施例 3 ~ 5

実施例 2 と同様にして後記表に示される実施例 3 ~ 5 の化合物を得た。

#### 実施例 6 ~ 9

実施例 1 と同様にして後記表に示される実施例 6 ~ 9 の化合物を得た。

## 【0030】

## 実施例 10

2-(ピペリジン-1-イルメチル) ビフェニル-4-カルボン酸と 1.5 塩化ナトリウムの混合物 500mg と N, N-ジメチルホルムアミド 1 滴を氷冷下チオニルクロリド 30ml に加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にトルエンを加えて減圧下濃縮した。残渣を減圧下乾燥したのち、メチレンクロリド 20ml を加えた。この反応混合物に、氷冷下 3, 4, 5-トリクロロアニリン 277mg 及びトリエチルアミン 0.59ml を加え、室温で 3 時間、40℃ で一夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール: アンモニア水) により精製し、N-(3, 4, 5-トリクロロフェニル)-2-(ピペリジン-1-イルメチル) ビフェニル-4-カルボキサミドを得た。このものをクロロホルムに溶解し、4 M 塩酸ジオキサソラン溶液 1ml を加え、溶媒を留去した。得られた油状物をエーテルより結晶化させ、白色粉末の N-(3, 4, 5-トリクロロフェニル)-2-(ピペリジン-1-イルメチル) ビフェニル-4-カルボキサミド 塩酸塩 450mg を得た。

## 実施例 11

実施例 10 と同様にして後記表に示される実施例 11 の化合物を得た。

## 実施例 12 ~ 43

実施例 1 と同様にして後記表に示される実施例 12 ~ 43 の化合物を得た。

## 実施例 44 ~ 99

実施例 10 と同様にして後記表に示される実施例 44 ~ 99 の化合物を得た。

## 実施例 100

N-1, 3-ベンゾチアゾール-5-イル-2-(クロロメチル) ビフェニル-4-カルボキサミド 250mg とピペリジン-4-カルボキサミド 169mg をクロロホルム 10ml に加え室温にて 3 日間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール) にて精製し、黄色泡状物質を得た。これにエタノール 2ml、4 M の塩酸酢酸エチル 1ml を加え溶媒を減圧下留去した。残渣を結晶化 (エタノール: 水: 酢酸エチル) させ白色粉末の 1-(4-[1, 3-ベンゾチアゾール-5-イルアミノ]カルボニル) ビフェニル-2-イルメチル) ピペリジン-4-カルボキサミド 塩酸塩 205mg を得た。

## 実施例 101 ~ 111

実施例 100 と同様にして後記表に示される実施例 101 ~ 111 の化合物を得た。

## 実施例 112

N-(4-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-イル)-2-(ピペリジン-1-イルメチル) ビフェニル-4-カルボキサミド 230mg を N, N-ジメチルアセトアミド 5ml に溶解させ、氷冷下 m-クロロ過安息香酸 252mg を加え、室温にて 24 時間攪拌した。反応液に水 5ml と亜硫酸水素ナトリウム 1016mg を 2 回に分割して加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで有機層を抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール: アンモニア水) により精製し、黄色油状物質を得た。これを酢酸エチル 5ml に溶解させ、4 M 塩酸酢酸エチル溶液 1ml を加え、溶媒を留去し、得られた固体をエタノールにて再結晶し、白色粉末の N-(4-メチル-1, 1-ジオキソ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-イル)-2-(ピペリジン-1-イルメチル) ビフェニル-4-カルボキサミド 塩酸塩 61mg を得た。

## 実施例 113

実施例 10 と同様にして後記表に示される実施例 113 の化合物を得た。

## 実施例 114

N-(3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-1-インデン-5-イル)-2-(ピペリジン-1-イルメチル) ビフェニル-4-カルボキサミド 250mg をメタノール 15ml に懸濁させ、室温下水素化ホウ素ナトリウム 40mg を加えた。反応液を室温で 1 時間攪拌した後、水 5ml を加えた。反応液を減圧留去し、得られた残渣をクロロホルムと水の混液に溶解した後、クロ



ロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、溶液を減圧留去した。得られた残渣をエタノール 10ml に溶解させ、4 M 塩酸酢酸エチル溶液 0.5ml を加え、溶媒を留去した。得られた残渣をエタノールにて結晶化することにより白色粉末の N- (3-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-1-インデン-5-イル) -2- (ピペリジン-1-イルメチル) ビフェニル-4-カルボキサミド 塩酸塩 113mg を得た。

【0031】

前記参考例化合物及び実施例化合物の構造式と物理化学的性状を別表 2 ~ 24 に示す。また、表 25 及び 26 の化合物は、前記実施例や製造法に記載の方法とほぼ同様にして、或いはそれらの方法より当業者に自明の若干の変法を適用することにより、容易に製造することができる。なお、表中の記号は以下の意味を有する。

Rf : 参考例番号、Ex : 実施例番号、Structure : 構造式、salt : 塩、free : 遊離体、DATA : 物性データ、NMR : 核磁気共鳴スペクトル (TMS 内部標準:  $^1\text{H}$  NMR: 400MHz 若しくは 300MHz, 特に記載しない場合の測定溶媒: DMSO- $d_6$ )、Me : メチル基、Et : エチル基、iPr : イソプロピル基

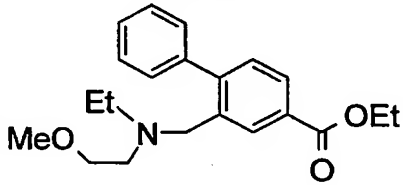
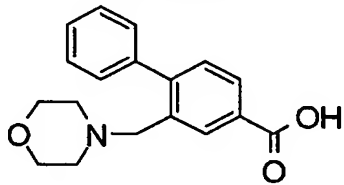
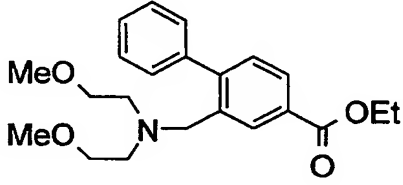
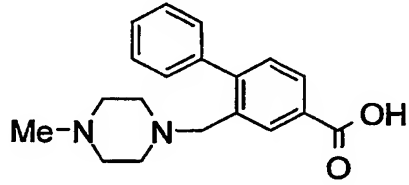
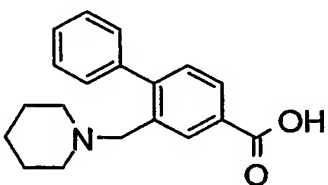
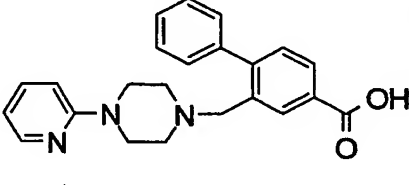
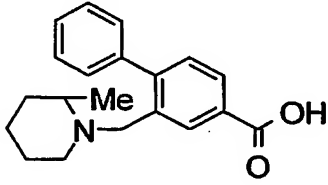
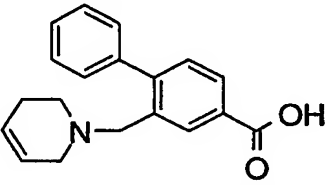
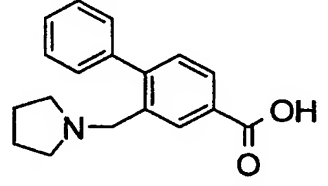
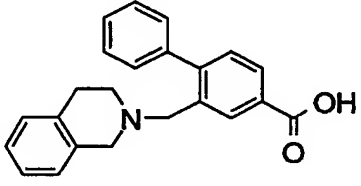
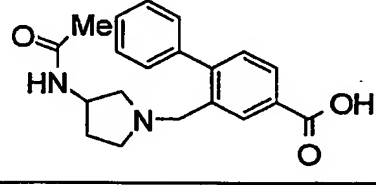
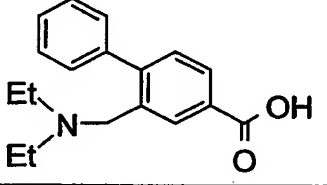
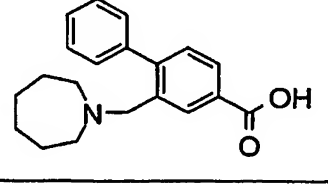
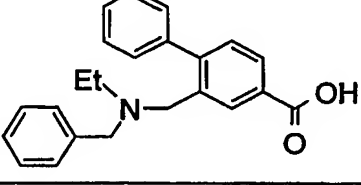
【0032】

【表 2】

| Rf | Structure | DATA                                | Rf | Structure | DATA                                |
|----|-----------|-------------------------------------|----|-----------|-------------------------------------|
| 1  |           | FAB-MS<br>241<br>(M+H) <sup>+</sup> | 8  |           | FAB-MS<br>325<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 2  |           | FAB-MS<br>319<br>(M+H) <sup>+</sup> | 9  |           | FAB-MS<br>339<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 3  |           | FAB-MS<br>324<br>(M+H) <sup>+</sup> | 10 |           | FAB-MS<br>402<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 4  |           | FAB-MS<br>338<br>(M+H) <sup>+</sup> | 11 |           | FAB-MS<br>322<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 5  |           | FAB-MS<br>310<br>(M+H) <sup>+</sup> | 12 |           | FAB-MS<br>372<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 6  |           | FAB-MS<br>367<br>(M+H) <sup>+</sup> | 13 |           | FAB-MS<br>312<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 7  |           | FAB-MS<br>338<br>(M+H) <sup>+</sup> | 14 |           | FAB-MS<br>374<br>(M+H) <sup>+</sup> |

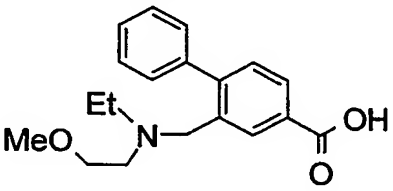
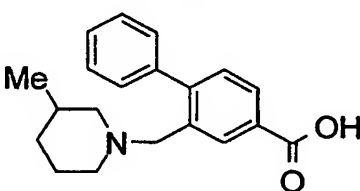
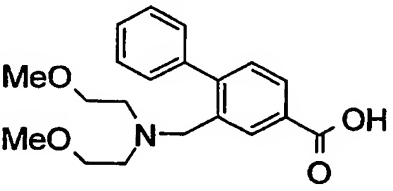
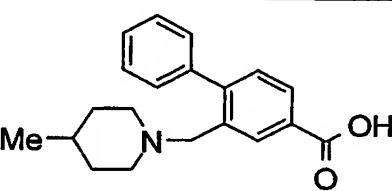
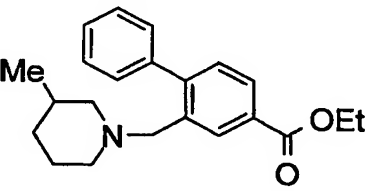
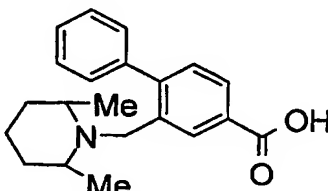
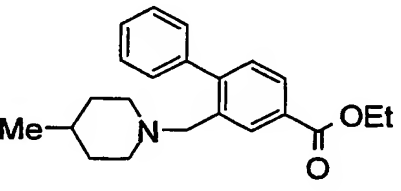
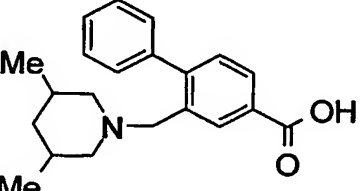
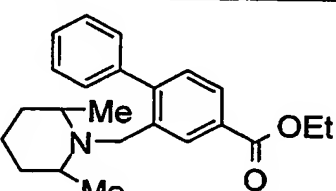
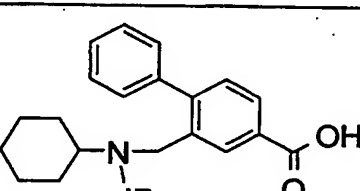
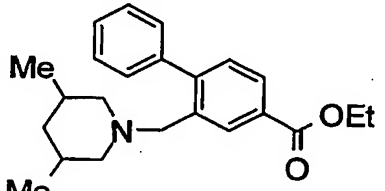
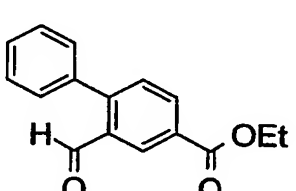
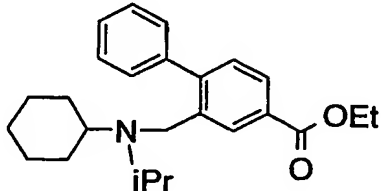
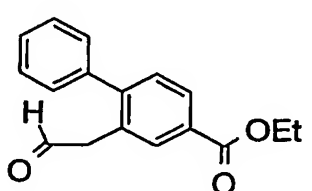
【0033】

【表 3】

| Rf | Structure   | DATA                                | Rf | Structure  | DATA                                |
|----|---|-------------------------------------|----|--|-------------------------------------|
| 15 |    | FAB-MS<br>342<br>(M+H) <sup>+</sup> | 22 |    | FAB-MS<br>298<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 16 |    | FAB-MS<br>372<br>(M+H) <sup>+</sup> | 23 |    | FAB-MS<br>311<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 17 |    | FAB-MS<br>296<br>(M+H) <sup>+</sup> | 24 |    | FAB-MS<br>374<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 18 |   | FAB-MS<br>310<br>(M+H) <sup>+</sup> | 25 |   | FAB-MS<br>294<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 19 |  | FAB-MS<br>282<br>(M+H) <sup>+</sup> | 26 |  | FAB-MS<br>344<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 20 |  | FAB-MS<br>339<br>(M+H) <sup>+</sup> | 27 |  | FAB-MS<br>284<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 21 |  | FAB-MS<br>310<br>(M+H) <sup>+</sup> | 28 |  | FAB-MS<br>346<br>(M+H) <sup>+</sup> |

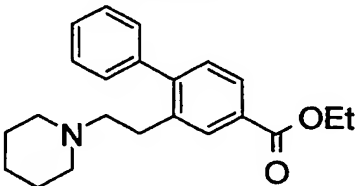
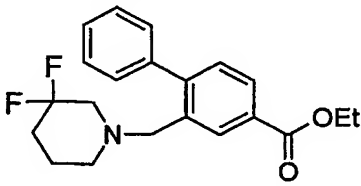
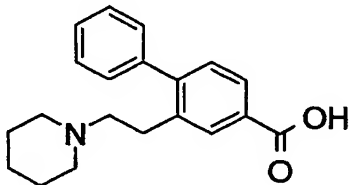
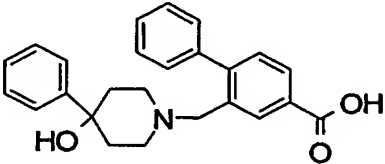
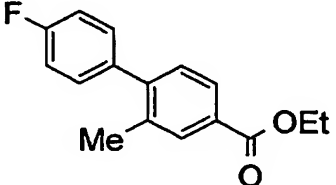
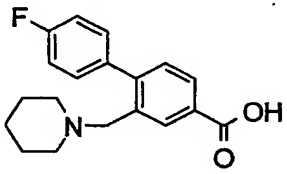
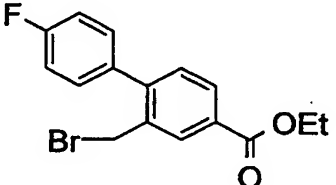
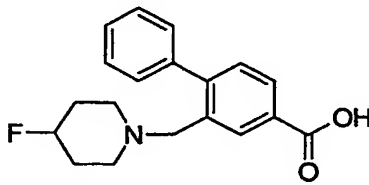
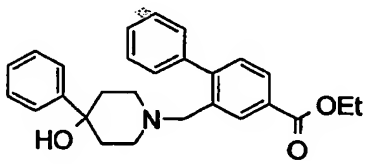
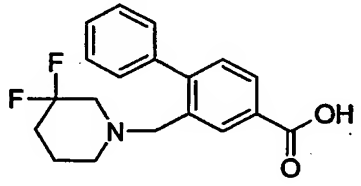
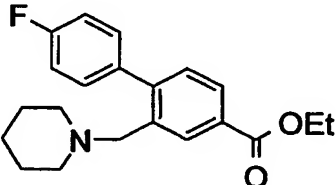
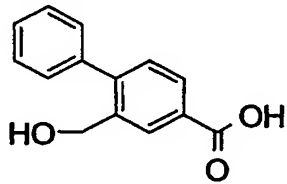
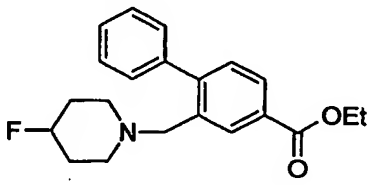
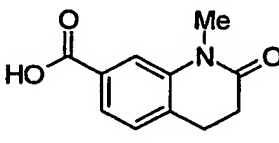
【0034】

【表 4】

| Rf | Structure   | DATA                                | Rf | Structure  | DATA                                |
|----|---|-------------------------------------|----|--|-------------------------------------|
| 29 |    | FAB-MS<br>314<br>(M+H) <sup>+</sup> | 36 |    | FAB-MS<br>310<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 30 |    | FAB-MS<br>344<br>(M+H) <sup>+</sup> | 37 |    | FAB-MS<br>310<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 31 |    | FAB-MS<br>338<br>(M+H) <sup>+</sup> | 38 |    | FAB-MS<br>324<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 32 |   | FAB-MS<br>338<br>(M+H) <sup>+</sup> | 39 |   | FAB-MS<br>324<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 33 |  | FAB-MS<br>352<br>(M+H) <sup>+</sup> | 40 |  | FAB-MS<br>352<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 34 |  | FAB-MS<br>352<br>(M+H) <sup>+</sup> | 41 |  | FAB-MS<br>254<br>M                  |
| 35 |  | FAB-MS<br>380<br>(M+H) <sup>+</sup> | 42 |  | FAB-MS<br>269<br>(M+H) <sup>+</sup> |

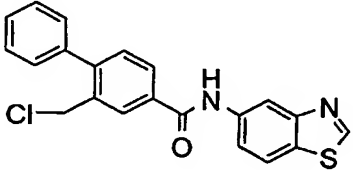
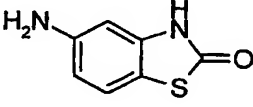
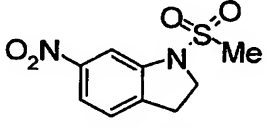
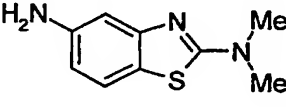
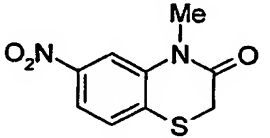
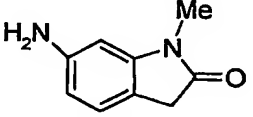
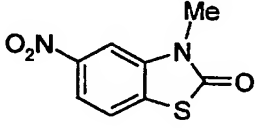
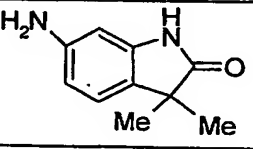
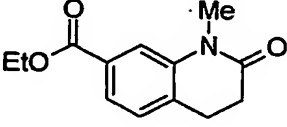
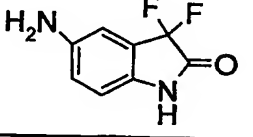
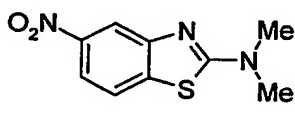
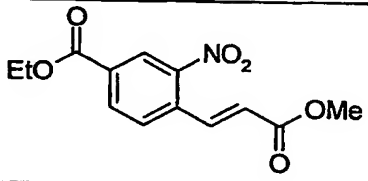
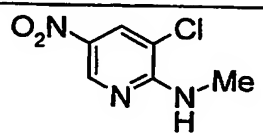
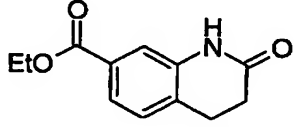
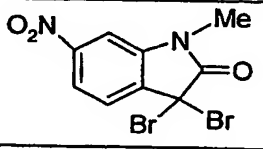
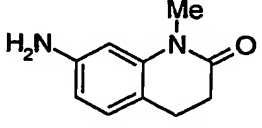
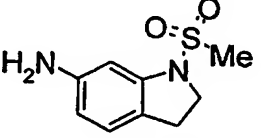
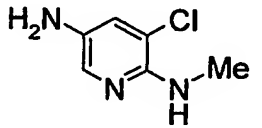
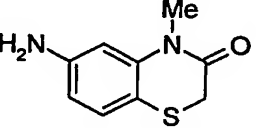
【0035】

【表 5】

| Rf | Structure   | DATA                                | Rf | Structure   | DATA                                |
|----|---|-------------------------------------|----|---|-------------------------------------|
| 43 |    | FAB-MS<br>338<br>(M+H) <sup>+</sup> | 50 |     | FAB-MS<br>360<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 44 |    | FAB-MS<br>310<br>(M+H) <sup>+</sup> | 51 |     | FAB-MS<br>388<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 45 |    | FAB-MS<br>259<br>(M+H) <sup>+</sup> | 52 |    | FAB-MS<br>314<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 46 |   | FAB-MS<br>337<br>(M+H) <sup>+</sup> | 53 |    | FAB-MS<br>314<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 47 |  | FAB-MS<br>416<br>(M+H) <sup>+</sup> | 54 |   | FAB-MS<br>332<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 48 |  | FAB-MS<br>342<br>(M+H) <sup>+</sup> | 55 |  | FAB-MS<br>227<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 49 |  | FAB-MS<br>341<br>(M+H) <sup>+</sup> | 56 |  | FAB-MS<br>206<br>(M+H) <sup>+</sup> |

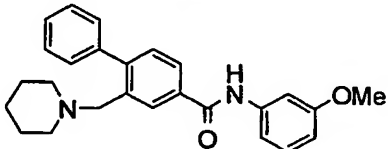
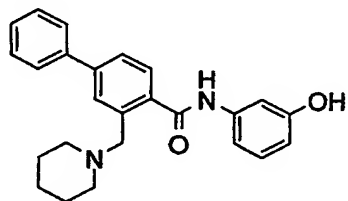
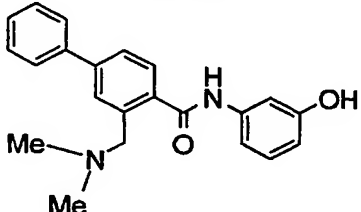
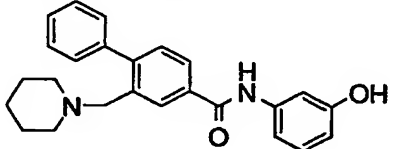
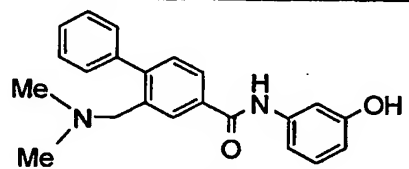
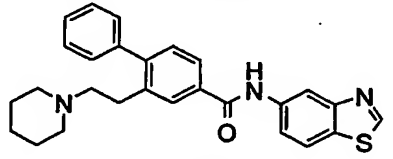
【0036】

【表 6】

| Rf | Structure   | DATA                                | Rf | Structure  | DATA                                |
|----|---|-------------------------------------|----|--|-------------------------------------|
| 57 |    | FAB-MS<br>379<br>(M+H) <sup>+</sup> | 67 |   | EI-MS<br>166<br>M <sup>+</sup>      |
| 58 |    | FAB-MS<br>242<br>M <sup>+</sup>     | 68 |    | EI-MS<br>193<br>M <sup>+</sup>      |
| 59 |    | FAB-MS<br>224<br>(M-H) <sup>-</sup> | 69 |   | EI-MS<br>162<br>M <sup>+</sup>      |
| 60 |    | FAB-MS<br>211<br>(M+H) <sup>+</sup> | 70 |   | FAB-MS<br>177<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 61 |   | FAB-MS<br>234<br>(M+H) <sup>+</sup> | 71 |  | FAB-MS<br>185<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 62 |  | ESI-MS<br>224<br>(M+H) <sup>+</sup> | 72 |  | FAB-MS<br>280<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 63 |  | FAB-MS<br>188<br>(M+H) <sup>+</sup> | 73 |  | FAB-MS<br>220<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 64 |  | EI-MS<br>350<br>M <sup>+</sup>      | 74 |  | ES-MS<br>177<br>(M+H) <sup>+</sup>  |
| 65 |  | FAB-MS<br>213<br>(M+H) <sup>+</sup> | 75 |  | FAB-MS<br>158<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 66 |  | FAB-MS<br>193<br>(M-H) <sup>-</sup> |    |  |                                     |

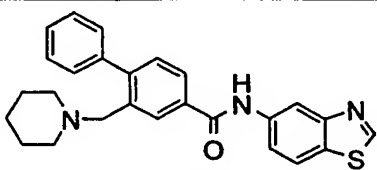
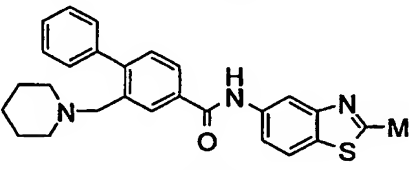
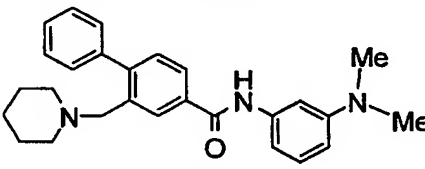
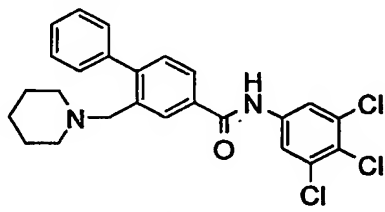
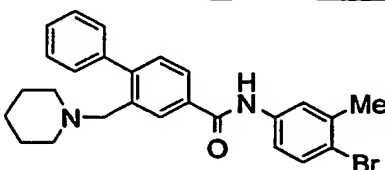
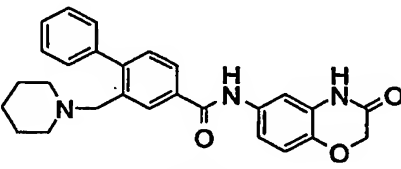
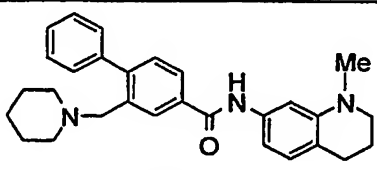
【0037】

【表 7】

| Ex | Structure(salt)  | DATA  |
|----|--|---|
| 1  | <br>(HCl)   | NMR: $\delta$ 1.20-1.35 (1H,m), 1.53-1.63 (3H,m), 1.75-1.91 (2H,m), 2.54-2.65 (2H,m), 3.16-3.25 (2H,m), 3.76 (3H,s), 4.37 (2H,d,J=5.1Hz), 6.70 (1H,dd,J=8.3, 2.0Hz), 7.26 (1H,t,J=8.2Hz), 7.37-7.43 (2H,m), 7.45-7.58 (5H,m), 7.63-7.67 (1H,m), 8.02 (1H,d,J=7.8Hz), 8.70-8.75 (1H,m), 10.22 (1H,brs), 10.58 (1H,s).<br>FAB-MS: 401(M+H) <sup>+</sup> . |
| 2  | <br>(HCl)   | NMR: $\delta$ 1.35-1.49 (1H,m), 1.64-1.72 (1H,m), 1.75-1.85 (4H,m), 2.93-3.06 (2H,m), 3.36-3.42 (2H,m), 4.47 (2H,d,J=5.2Hz), 6.53-6.59 (1H,m), 7.11-7.17 (2H,m), 7.34 (1H,s), 7.43-7.48 (1H,m), 7.51-7.57 (2H,m), 7.83-8.89 (3H,m), 7.91-7.95 (1H,m), 8.25 (1H,s), 9.52 (1H,s), 10.04 (1H,brs), 10.56 (1H,s).<br>FAB-MS: 387(M+H) <sup>+</sup> .        |
| 3  | <br>(HCl)  | NMR: $\delta$ 2.79 (3H,s), 2.80 (3H,s), 4.43 (2H,d,J=5.4Hz), 6.54-6.60 (1H,m), 7.11-7.21 (2H,m), 7.33 (1H,s), 7.43-7.48 (1H,m), 7.51-7.56 (2H,m), 7.84-7.96 (4H,m), 8.20 (1H,d,J=1.5Hz), 9.56 (1H,s), 10.18 (1H,brs), 10.60 (1H,s).<br>FAB-MS: 347(M+H) <sup>+</sup> .  |
| 4  | <br>(HCl) | NMR: $\delta$ 1.19-1.34 (1H,m), 1.52-1.63 (3H,m), 1.73-1.88 (2H,m), 2.53-2.64 (2H,m), 3.18-3.24 (2H,m), 4.37 (2H,d,J=5.4Hz), 6.50-6.55 (1H,m), 7.13 (1H,t,J=8.1Hz), 7.29-7.33 (1H,m), 7.37-7.42 (2H,m), 7.44-7.56 (5H,m), 8.02 (1H,dd,J=8.1, 1.7Hz), 8.67 (1H,d,J=1.7Hz), 9.45 (1H,s), 10.19 (1H,brs), 10.44 (1H,s).<br>FAB-MS: 387(M+H) <sup>+</sup> . |
| 5  | <br>(HCl) | NMR: $\delta$ 2.55 (6H,s), 4.38 (2H,s), 6.49-6.56 (1H,m), 7.13 (1H,t,J=8.3Hz), 7.28 (1H,d,J=8.3Hz), 7.39 (2H,d,J=7.8Hz), 7.43-7.57 (5H,m), 8.03 (1H,d,J=8.3Hz), 8.54 (1H,s), 9.54 (1H,s), 10.32 (1H,s), 10.36 (1H,brs).<br>FAB-MS: 347(M+H) <sup>+</sup> .  |
| 6  | <br>(HCl) | NMR: $\delta$ 1.26-1.42 (1H,m), 1.61-1.79 (5H,m), 2.72-2.85 (2H,m), 3.04-3.13 (2H,m), 3.22-3.36 (4H,m), 7.39-7.45 (3H,m), 7.45-7.50 (1H,m), 7.45-7.56 (2H,m), 7.90-8.01 (2H,m), 8.10-8.16 (2H,m), 8.70 (1H,d,J=1.9Hz), 9.40 (1H,s), 9.97 (1H,brs), 10.69 (1H,s).<br>FAB-MS: 442(M+H) <sup>+</sup> .   |

【0038】

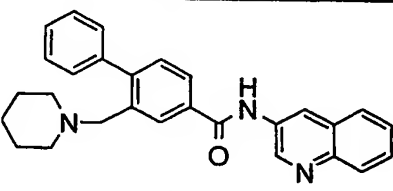
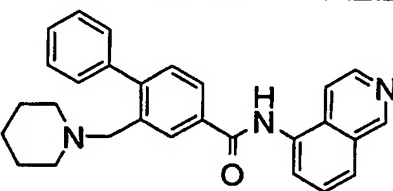
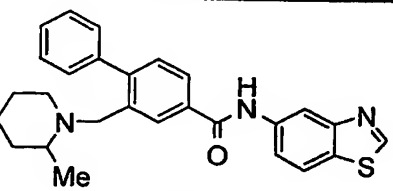
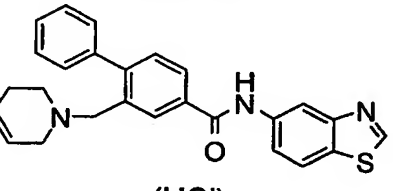
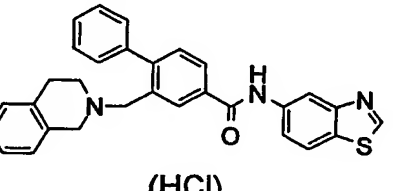
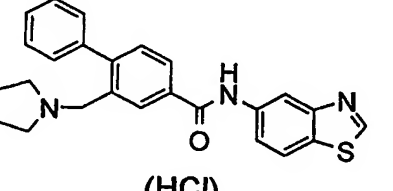
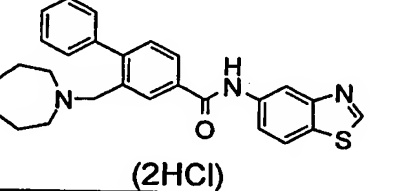
【表 8】

| Ex | Structure(salt)   | DATA  |
|----|---|---|
| 7  | <br>(HCl)                              | NMR: $\delta$ 1.20-1.33 (1H,m), 1.52-1.65 (3H,m), 1.74-1.93 (2H,m), 2.54-2.68 (2H,m), 3.18-3.28 (2H,m), 4.41 (2H,d,J=5.4Hz), 7.42 (2H,d,J=6.8Hz), 7.46-7.58 (4H,m), 8.02-8.10 (2H,m), 8.15 (1H,d,J=8.8Hz), 8.79 (2H,s), 9.42 (1H,s), 10.20 (1H,brs), 10.88 (1H,brs).<br>FAB-MS: 428(M+H) <sup>+</sup> .   |
| 8  | <br>(HCl)                              | NMR: $\delta$ 1.20-1.34 (1H,m), 1.52-1.66 (3H,m), 1.81-1.97 (2H,m), 2.55-2.68 (2H,m), 2.81 (3H,m), 3.17-3.30 (2H,m), 4.39 (2H,d,J=4.8Hz), 7.41 (2H,d,J=7.4Hz), 7.46-7.58 (4H,m), 8.01 (2H,s), 8.04 (1H,d,J=7.8Hz), 8.63 (1H,s), 8.85 (1H,s), 10.39 (1H,brs), 10.87 (1H,s).<br>FAB-MS: 442(M+H) <sup>+</sup> .   |
| 9  | <br>(HCl)                              | NMR: $\delta$ 1.20-1.35 (1H,m), 1.52-1.62 (3H,m), 1.78-1.92 (2H,m), 2.53-2.64 (2H,m), 2.90 (6H,s), 3.17-3.26 (2H,m), 4.37 (2H,d,J=5.4Hz), 6.50 (1H,dd,J=8.3, 1.9Hz), 7.15 (1H,t,J=8.3Hz), 7.33-7.43 (4H,m), 7.45-7.56 (4H,m), 8.01 (1H,dd,J=8.3, 2.0Hz), 8.74-8.76 (1H,m), 10.34 (1H,brs), 10.40 (1H,s).<br>FAB-MS: 414(M+H) <sup>+</sup> .                                       |
| 10 | <br>(HCl)                             | NMR: $\delta$ 1.20-1.38 (1H,m), 1.52-1.68 (3H,m), 1.78-1.96 (2H,m), 2.55-2.70 (2H,m), 3.18-3.28 (2H,m), 4.38 (2H,d,J=4.4Hz), 7.39 (2H,d,J=7.4Hz), 7.45-7.60 (5H,m), 8.02 (1H,d,J=7.8Hz), 8.33 (2H,s), 8.78 (1H,s), 10.07 (1H,s).<br>FAB-MS: 473(M+H) <sup>+</sup> .   |
| 11 | <br>(HCl)                            | NMR: $\delta$ 1.20-1.33 (1H,m), 1.53-1.63 (3H,m), 1.75-1.90 (2H,m), 2.35 (3H,s), 2.52-2.66 (2H,m), 3.15-3.25 (2H,m), 4.37 (2H,d,J=6.6Hz), 7.37-7.42 (2H,m), 7.46-7.58 (5H,m), 7.76 (1H,dd,J=8.8, 2.5Hz), 7.97 (1H,d,J=2.5Hz), 8.01 (1H,dd,J=8.3, 1.9Hz), 8.72 (1H,d,J=1.9Hz), 10.17 (1H,s), 10.69 (1H,s).<br>FAB-MS: 463(M+H) <sup>+</sup> .                                      |
| 12 | <br>(HCl)                            | NMR: $\delta$ 1.20-1.35 (1H,m), 1.53-1.63 (3H,m), 1.70-1.85 (2H,m), 2.53-2.65 (2H,m), 3.16-3.24 (2H,m), 4.37 (2H,d,J=5.3Hz), 4.55 (2H,s), 6.94 (1H,d,J=8.8Hz), 7.35 (1H,dd,J=8.6, 2.3Hz), 7.38-7.42 (2H,m), 7.46-7.57 (4H,m), 7.68 (1H,d,J=2.4Hz), 8.02 (1H,dd,J=8.1, 1.7Hz), 8.64 (1H,d,J=1.7Hz), 10.04 (1H,brs), 10.52 (1H,s), 10.81 (1H,s).<br>FAB-MS: 442(M+H) <sup>+</sup> . |
| 13 | <br>(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub> | NMR: $\delta$ 1.33-1.45 (2H,br), 1.46-1.57 (4H,m), 1.84-1.93 (2H,m), 2.43-2.69 (7H,m), 2.84 (3H,s), 3.19 (2H,t,J=5.6Hz), 3.94 (2H,brs), 6.85 (1H,d,J=8.3Hz), 7.01-7.08 (2H,m), 7.39-7.54 (6H,m), 8.02 (1H,d,J=7.3Hz), 8.21 (1H,s), 10.05 (1H,s).<br>FAB-MS: 440(M+H) <sup>+</sup> .   |

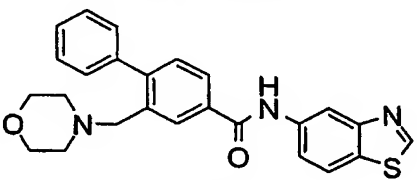
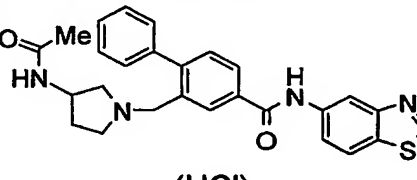
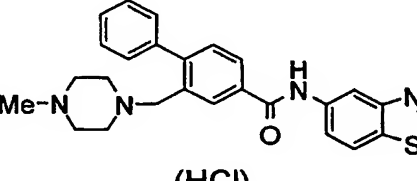
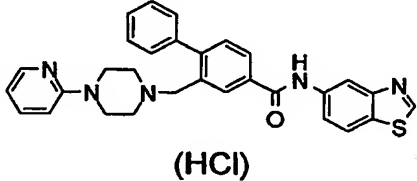
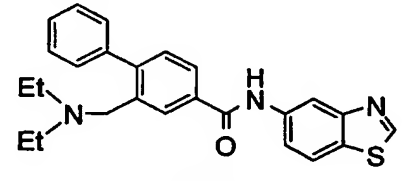
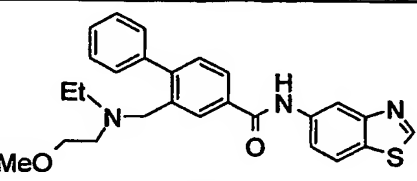
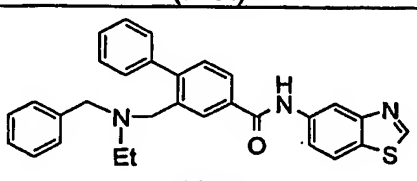
【0039】



【表 9】

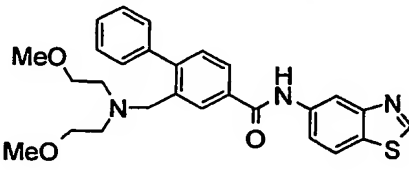
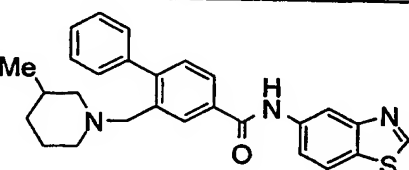
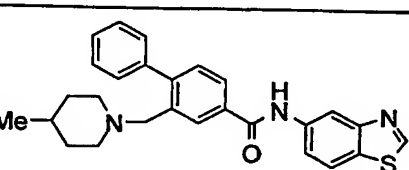
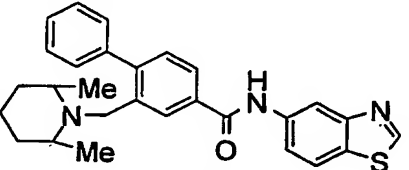
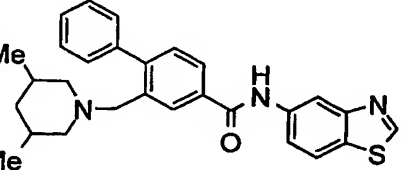
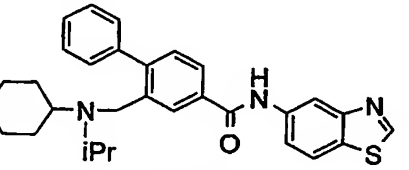
| Ex | Structure(salt)   | DATA   |
|----|---|--|
| 14 | <br>(2HCl)   | NMR: $\delta$ 1.20-1.36 (1H,m), 1.52-1.66 (3H,m), 1.81-1.97 (2H,m), 2.58-2.70 (2H,m), 3.18-3.31 (2H,m), 4.42 (2H,d,J=5.3Hz), 7.39-7.46 (2H,m), 7.47-7.59 (4H,m), 7.73 (1H,t,J=7.8Hz), 7.82 (1H,t,J=7.8Hz), 8.07-8.17 (3H,m), 8.90 (1H,s), 9.20 (1H,s), 9.57 (1H,s), 10.21 (1H,brs), 11.43 (1H,s).<br>FAB-MS: 422(M+H) <sup>+</sup> .                         |
| 15 | <br>(2HCl)   | NMR: $\delta$ 1.20-1.35 (1H,m), 1.52-1.65 (3H,m), 1.76-1.92 (2H,m), 2.56-2.68 (2H,m), 3.18-3.28 (2H,m), 4.41 (2H,d,J=4.9Hz), 7.41-7.46 (2H,m), 7.48-7.60 (4H,m), 7.85-7.93 (1H,m), 8.00 (1H,d,J=7.3Hz), 8.02-8.22 (3H,m), 8.93 (1H,s), 9.10-9.18 (1H,m), 9.21 (1H,d,J=3.9Hz), 10.34 (1H,brs), 11.12 (1H,s).<br>FAB-MS: 422(M+H) <sup>+</sup> .               |
| 16 | <br>(2HCl)   | NMR: $\delta$ 1.03-1.95 (6H,m), 2.21-2.74 (1H,m), 2.96-3.04 (1H,m), 3.18-3.50 (1H,m), 3.96-4.05 (1H,m), 4.10-4.40 (2H,br), 4.91-4.99 (1H,m), 7.39-7.59 (6H,m), 8.08 (2H,d,J=8.3Hz), 8.15 (1H,d,J=8.8Hz), 8.79 (2H,brs), 9.41 (1H,s), 10.00 (1H,br), 10.26 (1H,br), 10.89 (1H,s).<br>FAB-MS: 442(M+H) <sup>+</sup> .  |
| 17 | <br>(HCl)  | NMR: $\delta$ 1.95-2.09 (1H,m), 2.32-2.52 (1H,m), 2.86-2.99 (1H,m), 3.24-3.38 (2H,m), 3.56-3.68 (1H,m), 4.49 (2H,d,J=5.4Hz), 5.45-5.55 (1H,m), 5.70-5.80 (1H,m), 7.39-7.58 (6H,m), 8.02 (1H,d,J=8.8, 2.0Hz), 8.10 (1H,dd,J=7.8, 1.5Hz), 8.16 (1H,d,J=8.3Hz), 8.70-8.80 (2H,m), 9.41 (1H,s), 10.55 (1H,brs), 10.81 (1H,s).<br>FAB-MS: 426(M+H) <sup>+</sup> . |
| 18 | <br>(HCl)  | NMR: $\delta$ 2.75-2.85 (1H,m), 3.07-3.26 (2H,m), 3.47-3.59 (1H,m), 3.98-4.08 (1H,m), 4.27-4.36 (1H,m), 4.52-4.64 (2H,brs), 7.08 (1H,d,J=7.3Hz), 7.13 (1H,d,J=7.4Hz), 7.15-7.25 (2H,m), 7.53 (5H,m), 7.56 (1H,d,J=8.3Hz), 7.97 (1H,d,J=8.8Hz), 8.14 (2H,d,J=8.8Hz), 8.73 (2H,s), 9.40 (1H,s), 10.77 (2H,brs).<br>FAB-MS: 476(M+H) <sup>+</sup> .             |
| 19 | <br>(HCl)  | NMR: $\delta$ 1.72-1.91 (4H,m), 2.70-2.82 (2H,m), 3.33-3.42 (2H,m), 4.48 (2H,d,J=5.9Hz), 7.39-7.58 (6H,m), 8.03-8.11 (2H,m), 8.15 (1H,d,J=8.8Hz), 8.74-8.82 (2H,m), 9.42 (1H,s), 10.78-10.89 (2H,m).<br>FAB-MS: 414(M+H) <sup>+</sup> .  |
| 20 | <br>(2HCl) | NMR: $\delta$ 1.35-1.59 (6H,m), 1.60-1.73 (2H,m), 2.79-2.90 (2H,m), 3.20-3.32 (2H,m), 4.42 (2H,d,J=5.4Hz), 7.38-7.44 (2H,m), 7.47-7.58 (4H,m), 8.03-8.11 (2H,m), 8.16 (1H,d,J=8.8Hz), 8.79 (2H,s), 9.41 (1H,s), 10.36 (1H,br), 10.83 (1H,s).<br>FAB-MS: 442(M+H) <sup>+</sup> .  |

【表10】

| Ex | Structure(salt)  | DATA   |
|----|--|--|
| 21 | <br>(HCl)   | NMR: $\delta$ 2.73-2.90 (2H,m), 3.25(2H,d,J=12.3Hz), 3.72-3.94 (4H,m), 4.00-4.60 (2H,m), 7.36-7.58 (6H,m), 8.01-8.11 (2H,m), 8.15 (1H,d,J=8.8Hz), 8.72-8.82 (2H,m), 9.41 (1H,s), 10.74-10.89 (2H,m).<br>FAB-MS: 430(M+H) <sup>+</sup> .  |
| 22 | <br>(HCl)   | NMR: $\delta$ 1.69-1.84 (4H,m), 2.08-2.20(1H,m), 2.48-2.72 (1H,m), 2.76-2.98 (1H,m), 3.06-3.30 (1H,m), 3.42-3.71 (1H,m), 3.30-4.60 (3H,m), 7.38-7.58 (6H,m), 8.00-8.30 (4H,m), 8.69 (1H,d,J=9.8Hz), 8.77 (1H,d,J=1.4Hz), 9.42 (1H,s), 10.66-10.95 (2H,m).<br>FAB-MS: 471(M+H) <sup>+</sup> .                         |
| 23 | <br>(HCl)   | NMR: $\delta$ 2.75 (3H,m), 3.00-4.40 (10H,m), 7.40-7.58 (6H,m), 7.95-8.08 (2H,m), 8.15 (1H,d,J=8.8Hz), 8.49 (1H,brs), 8.73 (1H,s), 9.41 (1H,s), 10.68 (1H,s).<br>FAB-MS: 443(M+H) <sup>+</sup> .   |
| 24 | <br>(HCl)  | NMR: $\delta$ 3.33-3.50 (2H,m), 3.54-3.80 (2H,m), 4.25-4.40 (2H,m), 4.49 (2H,d,J=5.4Hz), 4.52 (2H,s), 6.82-6.92 (1H,m), 7.06-7.18 (1H,m), 7.38-7.57 (6H,m), 7.77-7.90 (1H,m), 8.03-8.12 (3H,m), 8.16 (1H,d,J=8.8Hz), 8.78-8.88 (2H,m), 9.42 (1H,s), 10.86 (1H,s), 11.10 (1H,brs).<br>FAB-MS: 506(M+H) <sup>+</sup> . |
| 25 | <br>(HCl) | NMR: $\delta$ 0.99 (6H,t,J=7.3Hz), 2.76-2.89 (2H,m), 2.97-3.10 (2H,m), 4.43 (2H,d,J=5.3Hz), 7.42-7.59 (6H,m), 8.04-8.11 (2H,m), 8.15 (1H,d,J=8.8Hz), 8.74-8.81 (2H,m), 9.41 (1H,s), 10.30 (1H,brs), 10.89 (1H,s).<br>FAB-MS: 416(M+H) <sup>+</sup> .   |
| 26 | <br>(HCl) | NMR: $\delta$ 1.00(3H,t,J=7.3Hz), 2.78-3.28 (7H,m), 3.57-3.63 (2H,m), 4.44-4.60 (2H,m), 7.39-7.59 (6H,m), 8.04-8.11 (2H,m), 8.15 (1H,d,J=8.8Hz), 8.76-8.81 (2H,m), 9.42 (1H,s), 10.44 (1H,brs), 10.87 (1H,s).<br>FAB-MS: 446(M+H) <sup>+</sup> .   |
| 27 | <br>(HCl) | NMR: $\delta$ 1.01 (3H,t,J=7.3Hz), 2.60-2.78(1H,m), 2.79-2.92 (1H,m), 4.20-4.60(4H,m), 7.35-7.62 (11H,m), 8.04-8.11 (2H,m), 8.17 (1H,d,J=8.8Hz), 8.73 (1H,d,J=1.4Hz), 8.80 (1H,d,J=1.9Hz), 9.42 (1H,s), 10.66 (1H,brs), 10.90 (1H,s).<br>FAB-MS: 478(M+H) <sup>+</sup> .   |

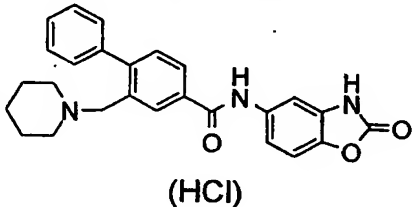
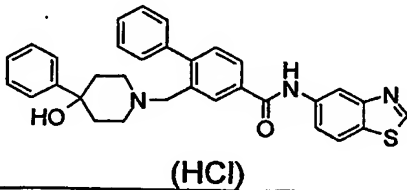
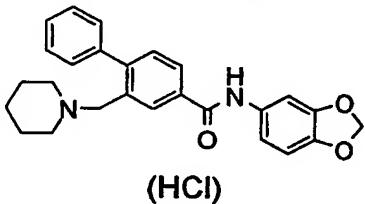
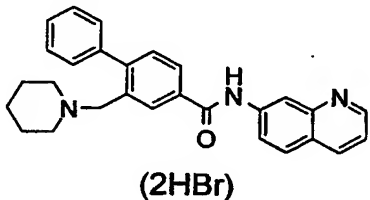
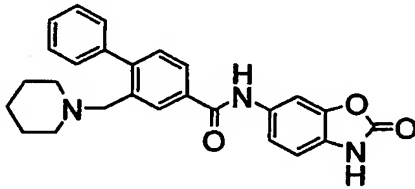
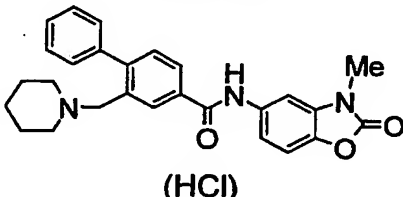
【0041】

【表 11】

| Ex | Structure(salt)  | DATA  |
|----|--|---|
| 28 |  <p>(HCl)</p>   | <p>NMR: <math>\delta</math> 3.11-3.22 (10H,m), 3.50-3.63(4H,m), 4.60 (2H,d,J=4.9Hz), 7.38-7.60 (6H,m), 8.04 (1H,dd,J=8.8, 1.9Hz), 8.11 (1H,dd,J=7.8, 2.0Hz), 8.16 (1H,d,J=8.8Hz), 8.70-8.80 (2H,m), 9.42 (1H,s), 10.33 (1H,brs), 10.82 (1H,s).</p> <p>FAB-MS:476(M+H)<sup>+</sup>.</p>  |
| 29 |  <p>(HBr)</p>   | <p>NMR: <math>\delta</math> 0.67-0.80 (3H,m), 0.91-1.03 (1H,m), 1.40-1.78 (3H,m), 1.80-1.95 (1H,m), 2.18-2.30 (1H,m), 2.53-3.30 (2H,m), 4.33-4.60 (2H,m), 7.40-7.44 (2H,m), 7.46-7.59 (5H,m), 7.97 (1H,dd,J=8.8, 1.9Hz), 8.13-8.19 (2H,m), 8.57 (1H,s), 8.73 (1H,d,J=2.0Hz), 9.43 (2H,s), 10.63-10.67 (1H,m).</p> <p>FAB-MS:442(M+H)<sup>+</sup>.</p>   |
| 30 |  <p>(HBr)</p>   | <p>NMR: <math>\delta</math> 0.70-0.86 (3H,m), 1.30-1.72 (5H,m), 2.57-2.70 (1.5H,m), 2.88-3.04 (0.5H,m), 3.20-3.29 (2H,m), 4.37-4.59 (2H,m), 7.39-7.60 (6H,m), 7.93 (1H,d,J=8.3Hz), 8.14-8.19 (2H,m), 8.50 (1H,s), 8.71 (1H,s), 9.21 (0.8H,brs), 9.42 (1H,m), 9.52 (0.2H,brs), 10.63-10.67 (1H,m).</p> <p>FAB-MS:442(M+H)<sup>+</sup>.</p>   |
| 31 |  <p>(HBr)</p>  | <p>NMR: <math>\delta</math> 1.04-1.23 (7H,m), 1.33-1.80 (5H,m), 3.23-3.41 (1H,m), 3.41-3.56 (1H,m), 4.41 (1.1H,s), 4.64 (0.9H,s), 7.43-7.64 (6H,m), 7.90-7.97 (1H,m), 8.10-8.19 (2H,m), 8.71 (1H,s), 8.47 (0.4H,brs), 8.71 (1H,s), 9.32 (0.6H,brs), 9.42 (1H,s), 10.68-10.77 (1H,m).</p> <p>FAB-MS:456(M+H)<sup>+</sup>.</p>  |
| 32 |  <p>(HBr)</p> | <p>NMR: <math>\delta</math> 0.63-0.80 (7H,m), 1.07-1.19 (0.2H,br), 1.41-1.48 (0.2H,m), 1.58-1.67 (0.8H,m), 1.76-1.91 (1.8H,br), 2.09-2.21 (2H,m), 2.87-2.94 (0.2H,m), 3.02-3.16 (1.8H,m), 4.42 (1.8H,d,J=5.4Hz), 4.56-4.61 (0.2H,m), 7.40-7.45 (2H,m), 7.47-7.60 (4H,m), 7.91 (1H,dd,J=8.8, 2.0Hz), 8.14-8.21 (2H,m), 8.44-8.50 (1H,m), 8.70 (1H,d,J=2.0Hz), 8.32-8.46 (1.8H,m), 9.80 (0.2H,brs), 10.64 (1H,s).</p> <p>FAB-MS:456(M+H)<sup>+</sup>.</p> |
| 33 |  <p>(HBr)</p> | <p>NMR: <math>\delta</math> 0.92-1.24 (10H,m), 1.26-1.56 (3H,m), 1.62-1.74 (3H,brs), 1.81-1.91 (1H,m), 3.13-3.23 (1H,m), 3.58-3.68 (1H,m), 4.41-4.57 (2H,m), 7.45-7.50 (2H,m), 7.50-7.62 (4H,m), 7.95 (1H,d,J=8.8Hz), 8.13-8.18 (2H,m), 8.36 (1H,s), 8.44 (1H,brs), 8.72 (1H,d,J=1.9Hz), 9.42 (1H,s), 10.74 (1H,s).</p> <p>FAB-MS:484(M+H)<sup>+</sup>.</p>   |

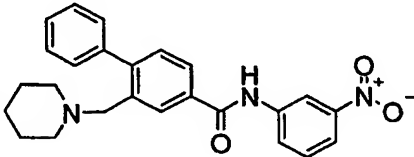
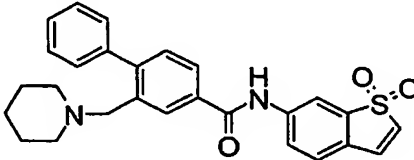
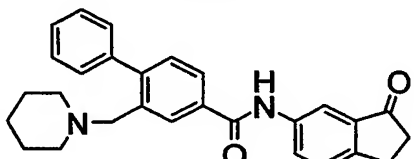
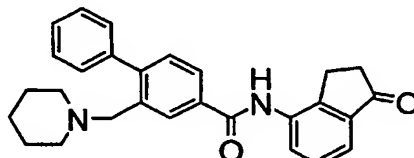
【0042】

【表 1 2】

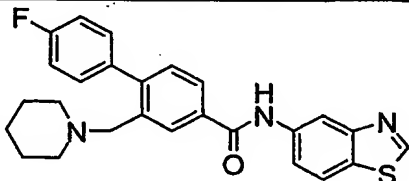
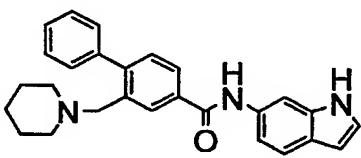
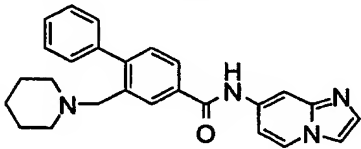
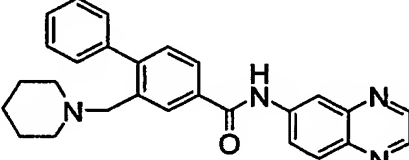
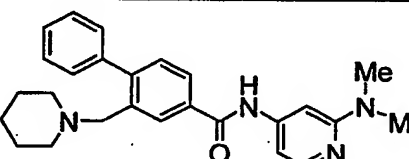
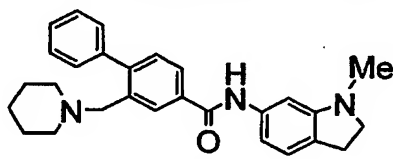
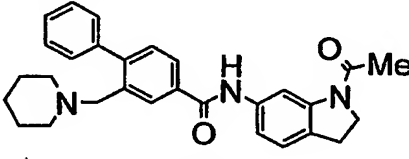
| Ex | Structure(salt)   | DATA  |
|----|---|---|
| 34 | <br>(HCl)                              | NMR: $\delta$ 1.24-1.32 (1H,m), 1.54-1.62 (3H,m), 1.74-1.88 (2H,m), 2.48-2.52 (2H,m), 3.18-3.24 (2H,m), 4.37 (2H,d,J=5.4Hz), 7.28 (1H,d,J=8.8Hz), 7.38-7.43 (2H,m), 7.46-7.57 (4H,m), 7.58-7.62 (1H,m), 7.87 (1H,s), 8.02 (1H,dd,H=7.8, 1.4 Hz), 8.69-8.72 (1H,m), 10.11 (1H,brs), 10.66 (1H,s), 11.68 (1H,s).<br>FAB-MS: 428(M+H) <sup>+</sup> .           |
| 35 | <br>(HCl)                              | NMR: $\delta$ 1.60-1.73 (2H,m), 2.50-2.63 (2H,m), 2.86-3.02 (2H,m), 3.21-3.40 (2H,m), 4.44-4.74 (2H,m), 5.28-5.45 (1H,m), 7.00-7.61 (11H,m), 8.01-8.19 (3H,m), 8.70-8.85 (2H,m), 9.42 (1H,s), 10.40-10.72 (1H,m), 10.75-10.96 (1H,m).<br>FAB-MS: 520(M+H) <sup>+</sup> .  |
| 36 | <br>(HCl)                              | NMR: $\delta$ 1.20-1.34 (1H,m), 1.52-1.63 (3H,m), 1.73-1.89 (2H,m), 2.53-2.65 (2H,m), 3.17-3.24 (2H,m), 4.37 (2H,d,J=4.9Hz), 6.02 (2H,s), 6.92 (1H,d,J=8.3Hz), 7.36-7.42 (3H,m), 7.45-7.56 (5H,m), 8.00 (1H,d,J=8.3Hz), 8.70 (1H,s), 10.14 (1H,brs), 10.52 (1H,s).<br>FAB-MS: 415(M+H) <sup>+</sup> .   |
| 37 | <br>(2HBr)                            | NMR: $\delta$ 1.20-1.35 (1H,m), 1.54-1.67 (5H,m), 2.52-2.69 (2H,m), 3.16-3.26 (2H,m), 4.41 (2H,d,J=5.4Hz), 7.40-7.45 (2H,m), 7.49-7.60 (4H,m), 7.78 (1H,brs), 8.12-8.27 (3H,m), 8.48 (1H,s), 8.80 (1H, brs), 8.91 (1H,s), 9.10 (1H,s), 9.22 (1H,brs), 11.03 (1H,s).<br>FAB-MS: 422(M+H) <sup>+</sup> .  |
| 38 | <br>(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub> | NMR: $\delta$ 1.30-1.40 (2H,m), 1.42-1.56 (4H,m), 3.30-3.80 (6H,m), 7.09 (1H,d,J=7.7Hz), 7.40-7.52 (7H,m), 7.85 (1H,d,J=2.0Hz), 7.94-8.00 (1H,m), 8.15 (1H,brs), 10.38 (1H,s), 11.60 (1H,s).<br>FAB-MS: 428(M+H) <sup>+</sup> .   |
| 39 | <br>(HCl)                            | NMR: $\delta$ 1.20-1.35 (1H,m), 1.53-1.63 (3H,m), 1.74-1.90 (2H,m), 2.54-2.66 (2H,m), 3.18-3.24 (2H,m), 3.33 (3H,s), 4.38 (2H,d,J=5.4Hz), 7.34 (1H,d,J=8.8Hz), 7.38-7.42 (2H,m), 7.46-7.57 (4H,m), 7.63 (1H,dd,J=8.8, 1.9Hz), 7.94 (1H,d,J=1.5Hz), 8.03 (1H,dd,J=8.8, 1.4Hz), 8.74 (1H,s), 10.17 (1H,brs), 10.74 (1H,s).<br>FAB-MS: 442(M+H) <sup>+</sup> . |

【0 0 4 3】

【表 13】

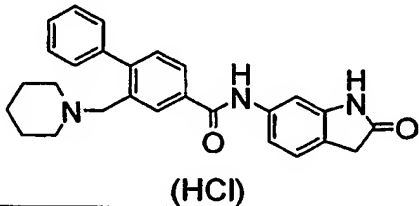
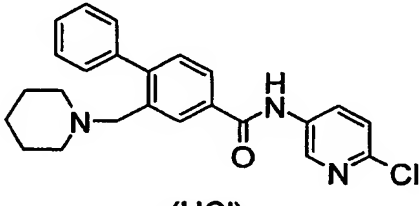
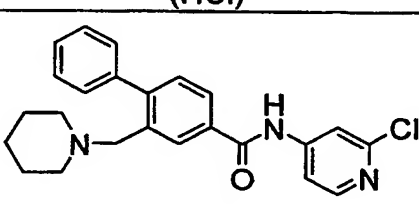
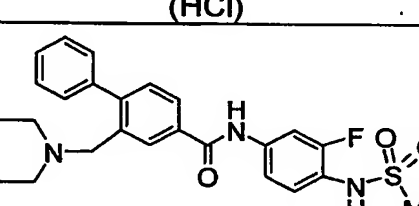
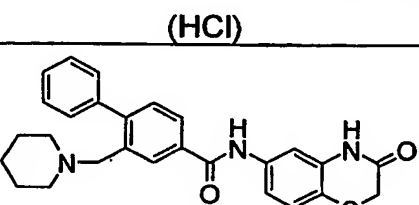
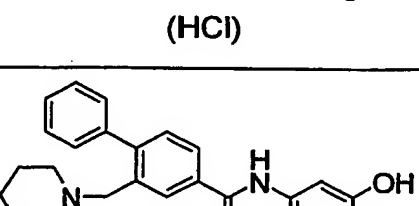
| Ex | Structure(salt)  | DATA   |
|----|--|--|
| 40 | <br>(HCl)   | NMR: $\delta$ 1.20-1.35 (1H,m), 1.53-1.65 (3H,m), 1.72-1.88 (2H,m), 2.56-2.69 (2H,m), 3.19-3.25 (2H,m), 4.39 (2H,d,J=5.4Hz), 7.38-7.44 (2H,m), 7.47-7.58 (4H,m), 7.69 (1H,t,J=8.3Hz), 7.96-8.02 (1H,m), 8.04-8.11 (1H,m), 8.35 (1H,d,J=7.8Hz), 8.71 (1H,s), 8.95 (1H,d,J=2.0Hz), 9.96 (1H,brs), 11.11 (1H,s).<br>FAB-MS: 416(M+H) <sup>+</sup> .   |
| 41 | <br>(HBr)   | NMR: $\delta$ 1.20-1.35 (1H,m), 1.52-1.66 (5H,m), 2.55-2.68 (2H,m), 3.17-3.24 (2H,m), 4.39 (2H,d,J=4.9Hz), 7.33 (1H,d,J=6.8Hz), 7.39-7.44 (2H,m), 7.48-7.58 (4H,m), 7.61-7.66 (2H,m), 8.04-8.09 (1H,m), 8.12-8.17 (1H,m), 8.34 (1H,s), 8.43 (1H,s), 9.20 (1H,brs), 10.85 (1H,s).<br>FAB-MS: 459 (M+H) <sup>+</sup> .   |
| 42 | <br>(HCl)   | NMR: $\delta$ 1.20-1.35 (1H,m), 1.56-1.64 (3H,m), 1.72-1.86 (2H,m), 2.54-2.63 (2H,m), 2.68 (2H,t,J=5.4Hz), 3.09 (2H,t,J=5.4Hz), 3.18-3.24 (2H,m), 4.37 (2H,d,J=5.4Hz), 7.38-7.45 (2H,m), 7.46-7.57 (4H,m), 7.59 (1H,d,J=8.8Hz), 8.05 (1H,dd,J=8.8, 2.0Hz), 8.16 (1H,dd,J=8.8, 2.0Hz), 8.29 (1H,d,J=1.9Hz), 8.71 (1H,d,J=1.4Hz), 10.06 (1H,brs), 10.82 (1H,s).<br>FAB-MS: 425(M+H) <sup>+</sup> . |
| 43 | <br>(HCl) | NMR: $\delta$ 1.20-1.33 (1H,m), 1.53-1.63 (3H,m), 1.72-1.86 (2H,m), 2.54-2.63 (2H,m), 2.66-2.69 (2H,m), 3.17-3.24 (4H,m), 4.38 (2H,d,J=4.9Hz), 7.389-7.43 (2H,m), 7.47-7.57 (6H,m), 7.87 (1H,d,J=7.3Hz), 8.07 (1H,dd,J=7.8, 1.4Hz), 8.74 (1H,s), 10.15 (1H,brs), 10.48 (1H,s).<br>FAB-MS: 425(M+H) <sup>+</sup> .  |

【表 14】

| Ex | Structure(salt)   | DATA  |
|----|---|---|
| 44 | <br>(HCl)    | NMR: $\delta$ 1.22-1.36 (1H,m), 1.55-1.66 (3H,m), 1.77-1.92 (2H,m), 2.58-2.71 (2H,m), 3.19-3.27 (2H,m), 4.37 (2H,d,J=5.4Hz), 7.33-7.41 (2H,m), 7.43-7.52 (3H,m), 8.03-8.09 (2H,m), 8.15 (1H,d,J=8.8Hz), 8.75-8.80 (1H,m), 9.41 (1H,s), 10.13 (1H,brs), 10.88 (1H,s).<br>FAB-MS: 446(M+H) <sup>+</sup> .                           |
| 45 | <br>(HCl)    | NMR: $\delta$ 1.21-1.34 (1H,m), 1.53-1.63 (3H,m), 1.76-1.90 (2H,m), 2.54-2.65 (2H,m), 3.19-3.25 (2H,m), 4.38 (2H,d,J=4.9Hz), 6.37-6.41 (1H,m), 7.28-7.57 (9H,m), 8.00-8.07 (1H,m), 8.21 (1H,s), 8.74 (1H,s), 10.29 (1H,brs), 10.48 (1H,s), 11.10 (1H,s).<br>FAB-MS: 410(MH) <sup>+</sup> .  |
| 46 | <br>(Free)   | NMR: $\delta$ 1.27-1.38 (1H,m), 1.38-1.54 (5H,m), 2.22 (4H,brs), 3.33-3.42 (2H,m), 7.23 (1H,dd,J=7.5, 2.3Hz), 7.34-7.54 (7H,m), 7.84 (1H,s), 7.88-7.96 (1H,m), 8.06 (1H,d,J=1.5Hz), 8.15 (1H,s), 8.49 (1H,d,J=6.9Hz), 10.49 (1H,s).<br>FAB-MS: 411(M+H) <sup>+</sup> .  |
| 47 | <br>(HCl)   | NMR: $\delta$ 1.21-1.35 (1H,m), 1.54-1.64 (3H,m), 1.77-1.92 (2H,m), 2.56-2.68 (2H,m), 3.17-3.29 (2H,m), 4.41 (2H,d,J=4.9Hz), 7.38-7.45 (2H,m), 7.47-7.58 (4H,m), 8.05-8.15 (2H,m), 8.39-8.46 (1H,m), 8.79-8.84 (2H,m), 8.86 (1H,d,J=2.0Hz), 8.93 (1H,d,J=2.0Hz), 10.17 (1H,brs), 11.15 (1H,s).<br>FAB-MS: 423(M+H) <sup>+</sup> . |
| 48 | <br>(2HCl) | NMR: $\delta$ 1.20-1.36 (1H,m), 1.52-1.65 (3H,m), 1.79-1.96 (2H,m), 2.55-2.70 (2H,m), 3.18-3.37 (8H,m), 4.39 (2H,d,J=5.3Hz), 7.37-7.63 (7H,m), 7.85 (1H,s), 7.97-8.07 (2H,m), 8.86 (1H,d,J=1.5Hz), 10.14 (1H,brs), 11.50 (1H,s), 13.07 (1H,brs).<br>FAB-MS: 415(M+H) <sup>+</sup> .   |
| 49 | <br>(HCl)  | NMR: $\delta$ 1.16-1.35 (1H,m), 1.50-1.66 (3H,m), 1.74-1.97 (2H,m), 2.54-2.65 (2H,m), 2.77 (3H,s), 2.85-2.97 (2H,m), 3.14-3.27 (2H,m), 3.33-3.42 (2H,m), 4.37 (2H,d,J=4.4Hz), 7.09 (1H,d,J=8.3Hz), 7.27-7.60 (8H,m), 8.00 (1H,d,J=8.3Hz), 8.72 (1H,s), 10.27 (1H,brs), 10.46 (1H,s).<br>FAB-MS: 426(M+H) <sup>+</sup> .           |
| 50 | <br>(HCl)  | NMR: $\delta$ 1.21-1.34 (1H,m), 1.52-1.64 (3H,m), 1.65-1.83 (2H,m), 2.17 (3H,s), 2.55-2.60 (2H,m), 3.06-3.28 (4H,m), 4.07-4.16 (2H,m), 4.36 (2H,d,J=4.8Hz), 7.20 (1H,d,J=8.3Hz), 7.37-7.57 (7H,m), 8.06 (1H,d,J=7.9Hz), 8.57 (2H,s), 9.93 (1H,brs), 10.45 (1H,s).<br>FAB-MS: 454(M+H) <sup>+</sup> .                              |

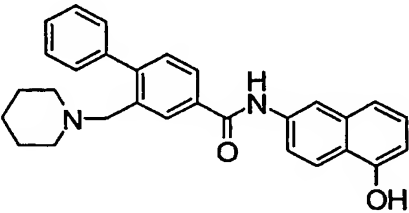
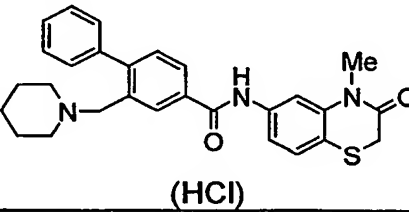
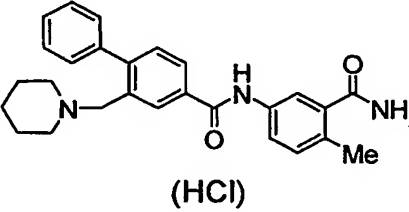
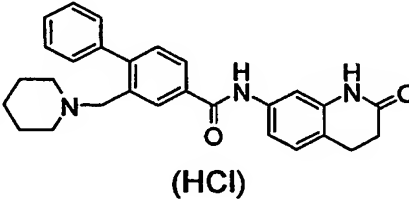
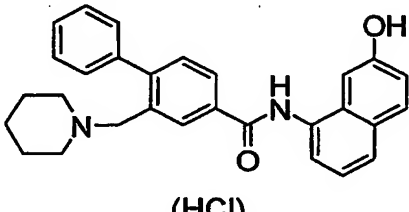
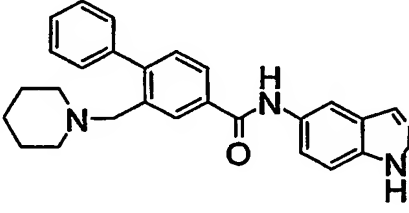
【0045】

【表 15】

| Ex | Structure(salt)   | DATA  |
|----|---|---|
| 51 | <br>(HCl)    | NMR: $\delta$ 1.20-1.35 (1H,m), 1.52-1.64 (3H,m), 1.80-1.95 (2H,m), 2.53-2.66 (2H,m), 3.19-3.25 (2H,m), 3.44 (2H, s), 4.37 (2H,d,J=5.4Hz), 7.15-7.19 (1H,m), 7.38-7.41 (2H,m), 7.45-7.56 (5H,m), 7.68 (1H,brs), 7.97-8.01 (1H,m), 8.78 (1H,s), 10.46 (2H,m), 10.62 (1H,s).<br>FAB-MS: 426(M+H) <sup>+</sup> .                               |
| 52 | <br>(HCl)    | NMR(300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ 1.20-1.37 (1H,m), 1.52-1.65 (3H,m), 1.77-1.95 (2H,m), 2.54-2.69 (2H,m), 3.17-3.28 (2H,m), 4.39 (2H,d,J=5.1Hz), 7.38-7.60 (7H,m), 8.03 (1H,dd,J=8.1,1.7Hz), 8.43 (1H,dd,J=8.6,2.7Hz), 8.81 (1H,d,J=1.5Hz), 9.02 (1H,d,J=2.6Hz), 10.16 (1H,brs), 11.10 (1H,s).<br>FAB-MS: 406(M+H) <sup>+</sup> . |
| 53 | <br>(HCl)    | NMR: $\delta$ 1.20-1.32 (1H,m), 1.53-1.63 (3H,m), 1.78-1.90 (2H,m), 2.58-2.63 (2H,m), 3.18-3.26 (2H,m), 4.38 (2H,d,J=5.2Hz), 7.37-7.58 (6H,m), 7.94-7.98 (1H,m), 8.04 (1H,dd,J=7.8,1.5Hz), 8.11 (1H,d,J=2.3Hz), 8.35 (1H,d,J=5.3Hz), 8.76 (1H,s), 10.02 (1H,brs), 11.26 (1H,s).<br>FAB-MS: 406(M+H) <sup>+</sup> .                          |
| 54 | <br>(HCl)   | NMR: $\delta$ 1.20-1.36 (1H,m), 1.52-1.64 (3H,m), 1.77-1.93 (2H,m), 2.54-2.68 (2H,m), 3.02(3H,s), 3.16-3.28 (2H,m), 4.38 (2H,d,J=4.8Hz), 7.34-7.57 (7H,m), 7.77 (1H,dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.96-8.05 (2H,m), 8.77 (1H,s), 9.50 (1H,s), 10.20 (1H,brs), 10.89 (1H,s).<br>FAB-MS: 482(M+H) <sup>+</sup> .   |
| 55 | <br>(HCl)  | NMR: $\delta$ 1.20-1.35 (1H,m), 1.52-1.64 (3H,m), 1.80-1.95 (2H,m), 2.53-2.66 (2H,m), 3.19-3.24 (2H,m), 3.45 (2H, s), 4.37 (2H,d,J=5.4Hz), 7.28-7.32 (1H,m), 7.38-7.41 (2H,m), 7.45-7.56 (5H,m), 7.84-7.85 (1H,m), 7.98-8.02 (1H,m), 8.74-8.77 (1H,m), 10.37 (1H,brs), 10.66 (1H,s), 10.69 (1H,s).<br>FAB-MS: 458(M+H) <sup>+</sup> .       |
| 56 | <br>(free) | NMR(CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 1.30-1.61 (6H,m), 2.20-2.50 (4H,m), 3.44 (2H,s), 5.09 (2H, brs), 6.86 (1H,s), 7.21-7.62 (8H,m), 7.71 (1H,d,J=8.4Hz), 7.88 (1H,d,J=8.3Hz), 8.19 (1H,dd,J=8.1, 1.8Hz), 8.51 (1H,d, J=1.6Hz).<br>FAB-MS: 438(M+H) <sup>+</sup> .   |

【 0 0 4 6 】

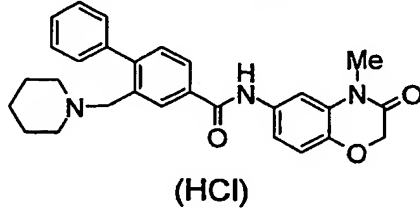
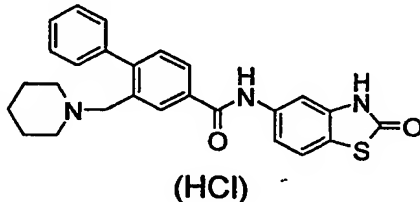
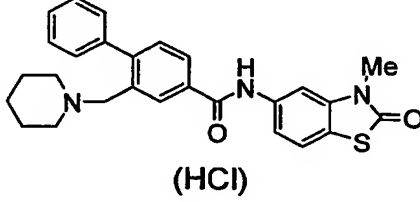
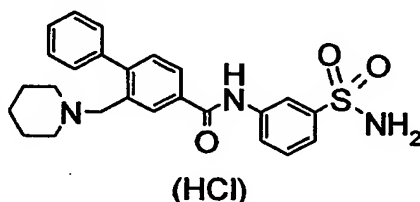
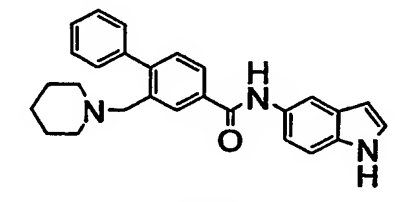
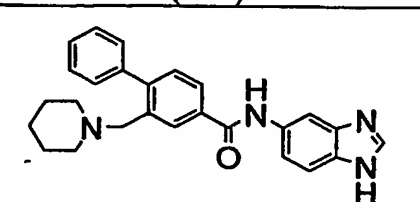
【表 16】

| Ex | Structure(salt)   | DATA  |
|----|---|---|
| 57 |  <p>(HCl)</p>    | <p>NMR: <math>\delta</math> 1.20-1.35 (1H,m), 1.52-1.64 (3H,m), 1.77-1.94 (2H,m), 2.53-2.68 (2H,m), 3.10-3.40 (2H,m), 4.39 (2H,d,J=4.9Hz), 6.77-6.85 (1H,m), 7.24-7.58 (8H,m), 7.95 (1H,dd, J=8.8, 2.0Hz), 8.03-8.13 (2H,m), 8.49 (1H,d,J=2.0Hz), 8.79 (1H,d,J=2.6Hz), 10.12 (1H,s), 10.29 (1H,brs), 10.78 (1H,s).</p> <p>FAB-MS: 437(M+H)<sup>+</sup>.</p>                     |
| 58 |  <p>(HCl)</p>    | <p>NMR: <math>\delta</math> 1.20-1.35 (1H,m), 1.52-1.64 (3H,m), 1.80-1.95 (2H,m), 2.55-2.66 (2H,m), 3.19-3.26 (2H,m), 3.35 (3H,s), 3.52 (2H, s), 4.38 (2H,d,J=4.8Hz), 7.38-7.42 (3H,m), 7.46-7.56 (4H,m), 7.74-7.79 (1H,m), 7.98-8.04 (2H,m), 8.78-8.82 (1H,m), 10.25 (1H,brs), 10.80-10.81 (1H,m).</p> <p>FAB-MS: 472(M+H)<sup>+</sup>.</p>                                    |
| 59 |  <p>(HCl)</p>   | <p>NMR: <math>\delta</math> 1.20-1.35 (1H,m), 1.52-1.64 (3H,m), 1.80-1.95 (2H,m), 2.33 (3H,s), 2.54-2.64 (2H,m), 3.17-3.26 (2H,m), 4.37 (2H,d,J=4.9Hz), 7.19-7.23 (1H,m), 7.36-7.42 (3H,m), 7.46-7.56 (4H,m), 7.69 (1H,brs), 7.84-7.88 (1H,m), 7.98-8.02 (2H,m), 8.77 (1H,brs), 10.37 (1H,m), 10.66 (1H,s).</p> <p>FAB-MS: 428(M+H)<sup>+</sup>.</p>                            |
| 60 |  <p>(HCl)</p>  | <p>NMR: <math>\delta</math> 1.20-1.35 (1H,m), 1.52-1.64 (3H,m), 1.76-1.90 (2H,m), 2.42-2.48 (2H,m), 2.54-2.64 (2H,m), 2.81-2.87 (2H,m), 3.17-3.24 (2H,m), 4.37 (2H,d,J=5.4Hz), 7.12-7.15 (1H,m), 7.34-7.42 (3H,m), 7.46-7.56 (4H,m), 7.64-7.66 (1H,m), 7.99-8.13 (1H,m), 8.71-8.74 (1H,m), 10.16 (1H,s), 10.34 (1H,brs), 10.55 (1H,s).</p> <p>FAB-MS: 440(M+H)<sup>+</sup>.</p> |
| 61 |  <p>(HCl)</p>  | <p>NMR: <math>\delta</math> 1.27-1.52 (6H,m), 2.16-2.34 (4H,m), 3.39 (2H,s), 7.11 (1H,dd,J=8.8, 1.9Hz), 7.22 (1H, d, J=2.0Hz), 7.28-7.52 (8H,m), 7.75 (1H,d,J=7.8Hz), 7.83 (1H,d,J=8.8Hz), 8.06 (1H,d,J=7.9Hz), 8.17 (1H,s), 9.75 (1H,s), 10.32 (1H,s).</p> <p>FAB-MS: 437(M+H)<sup>+</sup>.</p>  |
| 62 |  <p>(2HCl)</p> | <p>NMR: <math>\delta</math> 1.20-1.30 (1H,m), 1.54-1.64 (3H,m), 1.84-1.97 (2H,m), 2.54-2.66 (2H,m), 3.16-3.28 (2H,m), 4.39 (2H,d,J=5.4Hz), 5.00 (2H,brs), 7.38-7.57 (7H,m), 7.87-8.93 (1H,m), 8.00-8.05 (1H,m), 8.07-8.10 (1H, m), 8.42-8.45 (1H,m), 8.82-8.87 (1H,m), 10.49 (1H,brs), 10.68 (1H,s).</p> <p>FAB-MS: 411(M+H)<sup>+</sup>.</p>                                   |

【0047】



【表 17】

| Ex | Structure(salt)   | DATA   |
|----|---|--|
| 63 | <br>(HCl)    | NMR: $\delta$ 1.21-1.37 (1H,m), 1.50-1.66 (3H,m), 1.77-1.95 (2H,m), 2.55-2.67 (2H,m), 3.18-3.30 (2H,m), 3.28 (3H,s), 4.39 (2H,m), 4.65 (2H,s), 7.01 (1H,d,J=8.8Hz), 7.38-7.58 (6H,m), 7.67 (1H,d,J=8.6,2.0Hz), 7.89 (1H,d,J=2.2Hz), 7.99-8.06 (1H,m), 8.77-8.81 (1H,m), 10.24 (1H,brs), 10.69 (1H,s).<br>FAB-MS: 456(M+H) <sup>+</sup> . |
| 64 | <br>(HCl)    | NMR: $\delta$ 1.20-1.35 (1H,m), 1.52-1.64 (3H,m), 1.76-1.92 (2H,m), 2.54-2.65 (2H,m), 3.18-3.26 (2H,m), 4.38 (2H,d,J=5.4Hz), 7.38-7.42 (2H,m), 7.46-7.56 (5H,m), 7.65-7.70 (1H,m), 7.80-7.86 (2H,m), 8.77 (1H,s), 10.32 (1H,s), 10.76 (1H,s), 11.96 (1H,brs).<br>FAB-MS: 444(M+H) <sup>+</sup> .   |
| 65 | <br>(HCl)    | NMR: $\delta$ 1.20-1.35 (1H,m), 1.52-1.65 (3H,m), 1.80-1.95 (2H,m), 2.56-2.66 (2H,m), 3.20-3.26 (2H,m), 3.40 (3H,s), 4.39 (2H,d,J=5.4Hz), 7.38-7.42 (2H,m), 7.46-7.56 (4H,m), 7.60-7.64 (1H,m), 7.80-7.86 (1H,m), 8.01-8.05 (1H,m), 8.07-8.10 (1H,m), 8.80-8.82 (1H,m), 10.29 (1H,s), 10.86 (1H,s).<br>FAB-MS: 458(M+H) <sup>+</sup> .   |
| 66 | <br>(HCl)   | NMR: $\delta$ 1.22-1.33 (1H,m), 1.54-1.62 (3H,m), 1.73-1.88 (2H,m), 2.55-2.65 (2H,m), 3.18-3.24 (2H,m), 4.38 (2H,d,J=4.9Hz), 7.36-7.43 (3H,m), 7.48-7.61 (7H,m), 8.10-8.05 (2H,m), 8.56 (1H,s), 8.74 (1H,s), 10.19 (1H,brs), 10.92 (1H,s).<br>FAB-MS: 450(M+H) <sup>+</sup> .  |
| 67 | <br>(HCl)  | NMR: $\delta$ 1.21-1.34 (1H,m), 1.52-1.64 (3H,m), 1.75-1.92 (2H,m), 2.53-2.65 (2H,m), 3.16-3.26 (2H,m), 4.38 (2H,d,J=5.4Hz), 6.39-6.43 (1H,m), 7.32-7.61 (9H,m), 8.01-8.06 (1H,m), 8.15 (1H,s), 8.75 (1H,s), 10.32 (1H,brs), 10.41 (1H,s), 11.07 (1H,s).<br>FAB-MS: 410(M+H) <sup>+</sup> .  |
| 68 | <br>(2HCl) | NMR: $\delta$ 1.21-1.34 (1H,m), 1.56-1.62 (3H,m), 1.80-1.96 (2H,m), 2.58-2.68 (2H,m), 3.10-3.70 (4H,m), 4.34-4.44 (2H,m), 7.38-7.58 (6H,m), 7.82-7.88 (1H,m), 8.00-8.25 (2H,m), 8.67 (1H,s), 8.84-8.90 (1H,m), 9.46-9.53 (1H,m), 10.38 (1H,brs), 11.06 (1H,s).<br>FAB-MS: 411(M+H) <sup>+</sup> .  |

【0048】

【表18】

| Ex | Structure(salt) | DATA  |
|----|-----------------|---|
| 69 | <br>(HCl)       | NMR: $\delta$ 1.19-1.35 (1H,m), 1.52-1.63 (3H,m), 1.72-1.89 (2H,m), 2.55-2.63 (2H,m), 3.02 (3H,s), 3.07-3.11 (2H,m), 3.18-3.22 (2H,m), 3.92-4.00 (2H,m), 4.37 (2H,d,J=4.9Hz), 7.24 (1H,d,J=8.3Hz), 7.36-7.59 (7H,m), 8.00 (1H,s), 8.04 (1H,d,J=8.3,1.5Hz), 8.70(1H,s), 10.19 (1H,brs), 10.62 (1H,s).<br>FAB-MS:490(M+H) <sup>+</sup> .                    |
| 70 | <br>(HCl)       | NMR: $\delta$ 1.19-1.36 (1H,m), 1.51-1.64 (3H,m), 1.79-1.96 (2H,m), 2.54-2.66 (2H,m), 3.14-3.24 (4H,m), 3.71-3.75 (2H,m), 4.38 (2H,d,J=4.8Hz), 7.39-7.56 (7H,m), 7.90 (1H,d,J=8.3Hz), 8.02 (1H,dd,J=7.8,1.5Hz), 8.14 (1H,s), 8.81 (1H,s), 10.32 (1H,brs), 10.90 (1H,s).<br>FAB-MS:412(M+H) <sup>+</sup> .   |
| 71 | <br>(free)      | NMR(CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 1.20-1.38 (1H,m), 1.55-1.85 (3H,m), 2.08-2.55 (4H,m), 3.35-3.52 (8H,m), 4.49 (2H,d,J=5.1Hz), 6.77 (1H,d,J=9.6Hz), 7.25-7.55 (5H,m), 8.02 (1H,dd,J=8.1, 1.5Hz), 8.57 (1H,dd,J=9.5, 2.2Hz), 8.91 (1H,s), 9.16 (1H,d,J=2.2Hz), 10.50-10.72 (2H,m).<br>FAB-MS:415(M+H) <sup>+</sup> .                                       |
| 72 | <br>(2HCl)      | NMR: $\delta$ 1.20-1.33 (1H,m), 1.53-1.64 (3H,m), 1.80-1.95 (2H,m), 2.55-2.68 (2H,m), 3.18-3.30(2H,m), 4.40 (2H,d,J=5.4Hz), 4.70 (2H,brs), 7.38-7.58 (6H,m), 7.94-8.17 (3H,m), 8.63 (1H,s), 8.82-8.86(1H,m), 10.37 (1H,brs), 10.93 (1H,s).<br>FAB-MS:412(M+H) <sup>+</sup> .  |
| 73 | <br>(HCl)       | NMR: $\delta$ 1.20-1.35 (1H,m), 1.53-1.63 (3H,m), 1.75-1.90 (2H,m), 2.05-2.20 (4H,m), 2.54-2.70 (4H,m), 3.15-3.26 (2H,m), 4.37 (2H,d,J=5.3Hz), 7.21-7.24 (1H,m), 7.38-7.42 (2H,m), 7.46-7.56 (4H,m), 7.58-7.62 (1H,m), 7.68-7.72 (1H,m), 7.99-8.03 (1H,m), 8.70-8.72 (1H,m), 9.60 (1H,s), 10.23 (1H,s), 10.61 (1H, s).<br>FAB-MS:454(M+H) <sup>+</sup> .  |
| 74 | <br>(HCl)       | NMR: $\delta$ 1.20-1.35 (1H,m), 1.53-1.63 (3H,m), 1.80-1.95 (2H,m), 2.00-2.10 (2H,m), 2.14-2.22 (2H,m), 2.55-2.66 (4H,m), 3.18-3.25 (5H,m), 4.37 (2H,d,J=4.9Hz), 7.23-7.27 (1H,m), 7.38-7.42 (2H,m), 7.46-7.56 (4H,m), 7.75-7.80 (1H,m), 7.95-7.97 (1H,m), 8.00-8.04 (1H,m), 8.79 (1H,brs), 10.27 (1H,s), 10.72 (1H,s).<br>FAB-MS:468(M+H) <sup>+</sup> . |

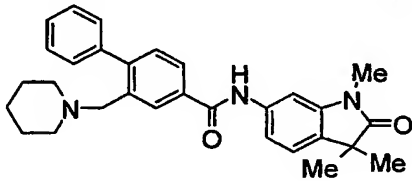
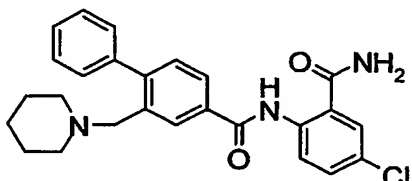
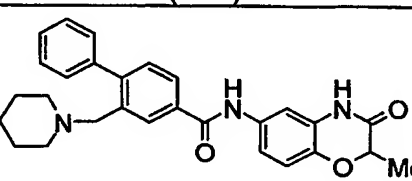
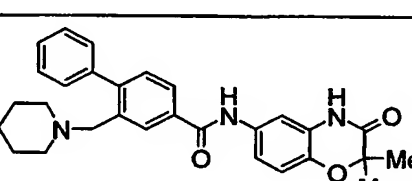
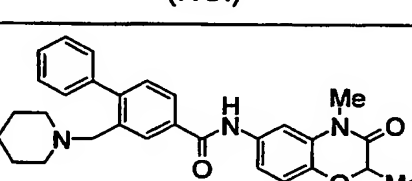
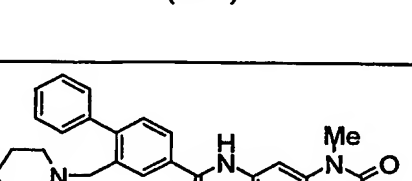
【0049】

【表 19】

| Ex | Structure(salt) | DATA   |
|----|-----------------|--|
| 75 | <br>(HCl)       | NMR: $\delta$ 1.20-1.35 (1H,m), 1.52-1.65 (3H,m), 1.80-1.95 (2H,m), 2.54-2.66 (2H,m), 3.15-3.30 (8H,m), 4.39 (2H,d,J=4.9Hz), 7.38-7.42 (2H,m), 7.46-7.56 (4H,m), 7.74-7.84 (2H,m), 8.00-8.04 (1H,m), 8.22-8.30 (1H,m), 8.76-8.84 (1H,m), 10.31 (1H,s), 10.79 (1H,s).<br>FAB-MS:471(M+H) <sup>+</sup> .   |
| 76 | <br>(free)      | NMR: $\delta$ 1.30-1.39 (2H,m), 1.42-1.51 (4H,m), 2.19-2.30 (4H,m), 3.38 (2H,s), 3.86 (3H,s), 6.75 (1H,dd,J=8.8, 2.4Hz), 7.38-7.49 (6H,m), 7.65 (1H,s), 7.85-7.89 (1H,m), 7.91 (1H,d,J=8.8Hz), 8.13 (1H,d,J=1.5Hz), 8.27 (1H,s), 8.45 (1H,d,J=2.5Hz), 13.48 (1H,s).<br>FAB-MS:444(M+H) <sup>+</sup> .  |
| 77 | <br>(free)      | NMR: $\delta$ 1.29-1.39 (2H,m), 1.39-1.49 (4H,m), 2.17-2.28 (4H,m), 3.39 (2H,s), 7.37-7.54 (8H,m), 7.75-7.82 (2H,m), 7.93 (1H,d,J=7.9Hz), 8.01 (1H,d,J=1.9Hz), 8.07 (1H,s), 10.52 (1H,s).<br>FAB-MS:448(M+H) <sup>+</sup> .  |
| 78 | <br>(HCl)       | NMR: $\delta$ 1.20-1.35 (1H,m), 1.52-1.64 (3H,m), 1.76-1.92 (2H,m), 2.52-2.65 (4H,m), 2.80-2.87 (2H,m), 3.12-3.25 (5H,m), 4.38 (2H,d,J=4.9Hz), 7.18-7.22 (1H,m), 7.36-7.42 (2H,m), 7.44-7.56 (4H,m), 7.62-7.68 (1H,m), 7.78 (1H,s), 8.00-8.06 (1H,m), 8.74 (1H,s), 10.14 (1H,brs), 10.64 (1H,s).<br>FAB-MS:454(M+H) <sup>+</sup> .                 |
| 79 | <br>(HCl)       | NMR: $\delta$ 1.20-1.35 (1H,m), 1.52-1.64 (3H,m), 1.80-1.96 (2H,m), 2.54-2.66 (2H,m), 3.12 (3H,s), 3.18-3.26 (2H,m), 3.57 (2H,s), 4.39 (2H,d,J=4.9Hz), 7.20-7.26 (1H,m), 7.36-7.42 (2H,m), 7.46-7.56 (4H,m), 7.58-7.62 (1H,m), 7.70-7.74 (1H,m), 7.98-8.05 (1H,m), 8.77-8.82 (1H,m), 10.36 (1H,s), 10.69 (1H,s).<br>FAB-MS:440(M+H) <sup>+</sup> . |
| 80 | <br>(HCl)       | NMR: $\delta$ 1.20-1.35 (1H,m), 1.52-1.64 (3H,m), 1.80-1.95 (2H,m), 2.54-2.66 (2H,m), 3.18-3.26 (2H,m), 3.77 (3H,s), 4.38 (2H,d,J=4.9Hz), 6.39 (1H,d,J=2.9Hz), 7.28-7.30 (1H,m), 7.38-7.42 (2H,m), 7.46-7.60 (6H,m), 8.01-8.06 (1H,m), 8.20 (1H,s), 8.80 (1H,s), 10.39 (1H,brs), 10.57 (1H,s).<br>FAB-MS:424(M+H) <sup>+</sup> .                   |

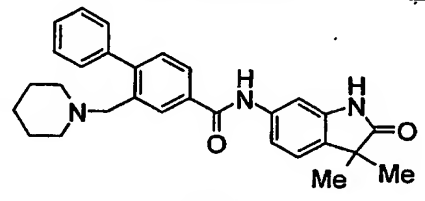
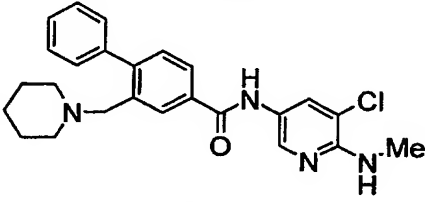
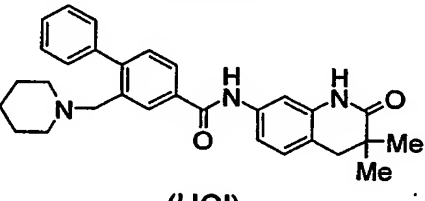
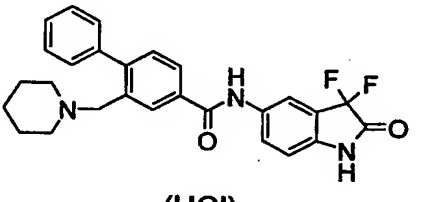
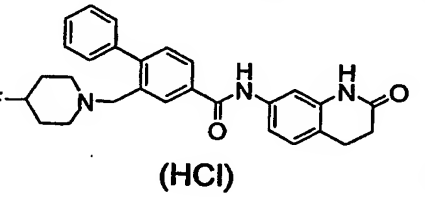
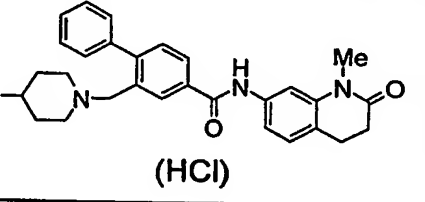
**【 0 0 5 0 】**

【表 20】

| Ex | Structure(salt)  | DATA  |
|----|--|---|
| 81 | <br>(HCl)   | NMR: $\delta$ 1.28 (7H, brs), 1.52-1.64 (3H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.54-2.66 (2H, m), 3.14 (3H, s), 3.18-3.26 (2H, m), 4.38 (2H, d, $J=5.3$ Hz), 7.30-7.34 (1H, m), 7.38-7.42 (2H, m), 7.46-7.56 (4H, m), 7.58-7.64 (1H, m), 7.63 (1H, m), 8.00-8.04 (1H, m), 8.81 (1H, s), 10.38 (1H, brs), 10.69 (1H, s).<br>FAB-MS: 468(M+H) <sup>+</sup> .   |
| 82 | <br>(HCl)   | NMR: $\delta$ 1.18-1.33 (1H, m), 1.52-1.67 (5H, m), 2.53-2.65 (2H, m), 3.14-3.20 (2H, m), 4.37 (2H, d, $J=4.9$ Hz), 7.40-7.46 (2H, m), 7.47-7.59 (4H, m), 7.67-7.72 (1H, m), 7.97-8.01 (2H, m), 8.03 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 8.40-8.44 (1H, m), 8.57 (1H, s), 8.71 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 9.72 (1H, brs), 12.95 (1H, s).<br>FAB-MS: 448(M+H) <sup>+</sup> .  |
| 83 | <br>(HCl)   | NMR: $\delta$ 1.20-1.34 (1H, m), 1.42 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.53-1.62 (3H, m), 1.71-1.86 (2H, m), 2.53-2.65 (2H, m), 3.14-3.24 (2H, m), 4.37 (2H, d, $J=5.4$ Hz), 4.63 (1H, q, $J=6.9$ Hz), 6.95 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.34-7.42 (3H, m), 7.45-7.57 (4H, m), 7.68 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.99-8.05 (1H, m), 8.65 (1H, s), 10.08 (1H, brs), 10.52 (1H, s), 10.75 (1H, s).<br>FAB-MS: 456(M+H) <sup>+</sup> .                                 |
| 84 | <br>(HCl)  | NMR: $\delta$ 1.21-1.35 (1H, m), 1.40 (6H, s), 1.52-1.63 (3H, m), 1.74-1.91 (2H, m), 2.54-2.65 (2H, m), 3.15-3.26 (2H, m), 4.37 (2H, d, $J=5.4$ Hz), 6.93 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.34-7.43 (3H, m), 7.45-7.57 (4H, m), 7.68-7.72 (1H, m), 7.98-8.03 (1H, s), 8.68-8.73 (1H, m), 10.26 (1H, brs), 10.55 (1H, s), 10.70 (1H, s).<br>FAB-MS: 470(M+H) <sup>+</sup> .   |
| 85 | <br>(HCl) | NMR: $\delta$ 1.20-1.34 (1H, m), 1.44 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.52-1.63 (3H, m), 1.77-1.92 (2H, m), 2.54-2.67 (2H, m), 3.18-3.25 (2H, m), 3.28 (3H, m), 4.38 (2H, d, $J=5.4$ Hz), 4.71 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 7.02 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 7.40 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.45-7.57 (4H, m), 7.62-7.67 (1H, m), 7.86 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 8.03 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.75 (1H, s), 10.15 (1H, brs), 10.65 (1H, s).<br>FAB-MS: 470(M+H) <sup>+</sup> . |
| 86 | <br>(HCl) | NMR: $\delta$ 1.22-1.34 (1H, m), 1.42 (6H, s), 1.52-1.64 (3H, m), 1.78-1.94 (2H, m), 2.55-2.67 (2H, m), 3.17-3.26 (2H, m), 3.29 (3H, s), 4.38 (2H, d, $J=4.9$ Hz), 6.99 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.37-7.43 (2H, m), 7.45-7.57 (4H, m), 7.63-7.69 (1H, m), 7.86 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 7.98-8.05 (1H, m), 8.78 (1H, s), 10.23 (1H, brs), 10.66 (1H, s).<br>FAB-MS: 484(M+H) <sup>+</sup> .   |

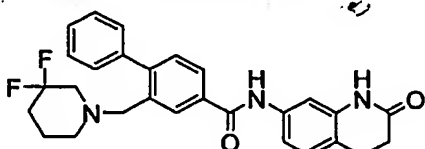
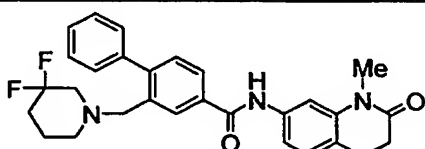
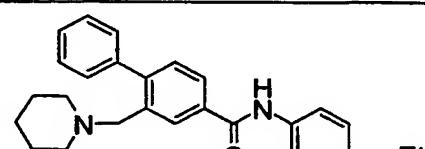
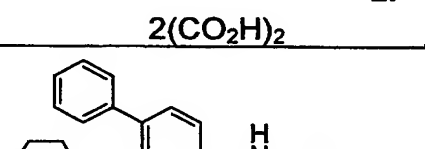
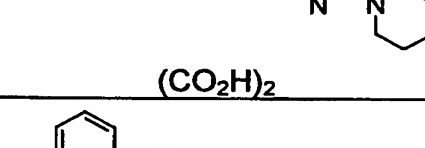
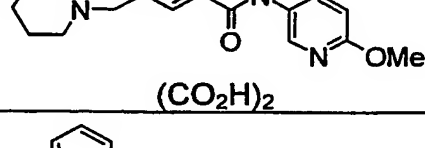
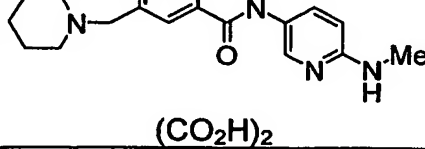
【0051】

【表 21】

| Ex | Structure(salt)  | DATA  |
|----|--|---|
| 87 |  <p>(HCl)</p>   | <p>NMR: <math>\delta</math> 1.25 (7H, brs), 1.52-1.64 (3H, m), 1.78-1.92 (2H, m), 2.53-2.66 (2H, m), 3.18-3.25 (2H, m), 4.38 (2H, d, <math>J=5.4</math> Hz), 7.22-7.26 (1H, m), 7.38-7.42 (2H, m), 7.46-7.57 (5H, m), 7.65-7.66 (1H, m), 7.98-8.03 (1H, m), 8.73-8.75 (1H, s), 10.32 (1H, brs), 10.40 (1H, s), 10.58 (1H, s).<br/> FAB-MS: 454(M+H)<sup>+</sup>.</p>  |
| 88 |  <p>(2HCl)</p>  | <p>NMR: <math>\delta</math> 1.20-1.36 (1H, m), 1.50-1.65 (3H, m), 1.78-1.96 (2H, m), 2.55-2.69 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.15-3.28 (2H, m), 4.38 (2H, d, <math>J=5.4</math> Hz), 7.36-7.58 (6H, m), 8.02 (1H, dd, <math>J=7.8, 1.5</math> Hz), 8.44 (1H, s), 8.64 (1H, d, <math>J=3.5</math> Hz), 8.81 (1H, d, <math>J=1.5</math> Hz), 10.15 (1H, brs), 10.92 (1H, s).<br/> FAB-MS: 435(M+H)<sup>+</sup>.</p>                            |
| 89 |  <p>(HCl)</p>   | <p>NMR: <math>\delta</math> 1.07 (6H, s), 1.20-1.35 (1H, m), 1.53-1.62 (3H, m), 1.74-1.88 (2H, m), 2.53-2.65 (2H, m), 2.72 (2H, s), 3.18-3.25 (2H, m), 4.38 (2H, d, <math>J=5.4</math> Hz), 7.10-7.15 (1H, m), 7.33-7.42 (3H, m), 7.46-7.57 (4H, m), 7.61-7.63 (1H, m), 7.98-8.04 (1H, m), 8.68-8.70 (1H, m), 10.10 (1H, brs), 10.24 (1H, s), 10.53 (1H, s).<br/> FAB-MS: 468(M+H)<sup>+</sup>.</p>                                   |
| 90 |  <p>(HCl)</p> | <p>NMR: <math>\delta</math> 1.21-1.36 (1H, m), 1.54-1.64 (3H, m), 1.76-1.92 (2H, m), 2.56-2.66 (2H, m), 3.19-3.26 (2H, m), 4.38 (2H, d, <math>J=5.4</math> Hz), 7.02-7.07 (1H, m), 7.38-7.57 (6H, m), 8.02 (1H, dd, <math>J=8.1, 2.0</math> Hz), 8.05-8.11 (1H, m), 8.28 (1H, d, <math>J=1.5</math> Hz), 8.78 (1H, d, <math>J=1.5</math> Hz), 10.18 (1H, brs), 10.84 (1H, s), 11.23 (1H, brs).<br/> FAB-MS: 462(M+H)<sup>+</sup>.</p> |
| 91 |  <p>(HCl)</p> | <p>NMR: <math>\delta</math> 1.80-2.38 (4H, m), 2.40-2.48 (2H, m), 2.65-2.90 (4H, m), 3.18-3.32 (2H, m), 4.36-4.50 (2H, m), 4.60-5.02 (1H, m), 7.10-7.17 (1H, m), 7.32-7.37 (1H, m), 7.38-7.42 (2H, m), 7.46-7.56 (4H, m), 7.60-7.64 (1H, m), 8.00-8.04 (1H, m), 8.62-8.67 (1H, m), 10.17 (1H, s), 10.04-10.53 (2H, m).<br/> FAB-MS: 458(M+H)<sup>+</sup>.</p>   |
| 92 |  <p>(HCl)</p> | <p>NMR: <math>\delta</math> 1.88-2.34 (4H, m), 2.52-2.58 (2H, m), 2.72-2.88 (4H, m), 3.24-3.27 (5H, m), 4.38-4.49 (2H, m), 4.60-5.20 (1H, m), 7.18-7.23 (1H, m), 7.38-7.42 (2H, m), 7.46-7.56 (4H, m), 7.62-7.68 (1H, m), 7.74-7.78 (1H, m), 8.01-8.06 (1H, m), 8.65-8.70 (1H, m), 10.34 (1H, s), 10.59 (1H, s).<br/> ESHMS: 472(M+H)<sup>+</sup>.</p>  |

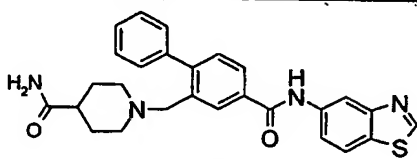
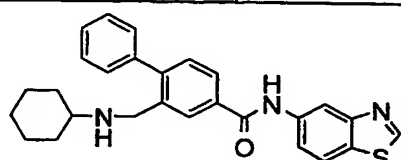
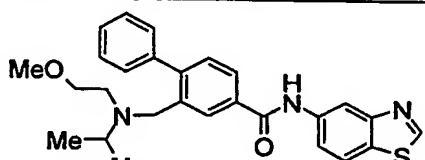
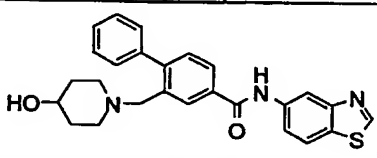
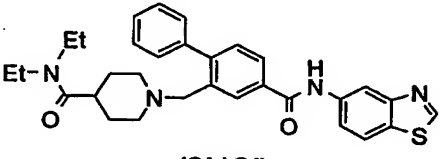
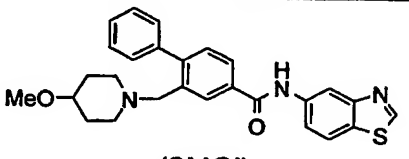
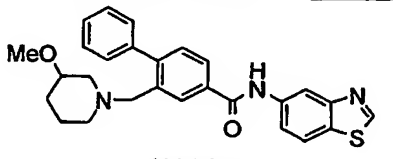
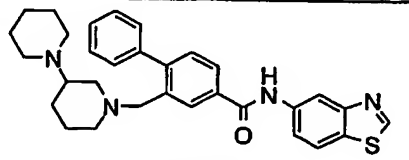
【0052】

【表 22】

| Ex | Structure(salt)   | DATA  |
|----|---|---|
| 93 | <br>(HCl)                              | NMR: $\delta$ 1.50-1.80 (2H, br), 1.80-2.10 (2H, br), 2.42-2.48 (2H, m), 2.52-2.55 (1H, m), 2.80-2.2.88 (3H, m), 3.85-4.75 (4H, br), 7.10-7.17 (1H, m), 7.28-7.33 (1H, m), 7.40-7.55 (8H, m), 7.98-8.08 (1H, m), 8.51 (1H, br), 10.18 (1H, s), 10.42 (1H, br s).<br>FAB-MS: 476(M+H) <sup>+</sup> .                                   |
| 94 | <br>(HCl)                              | NMR: $\delta$ 1.50-2.25 (4H, br), 2.2.52-2.56 (4H, m), 2.82-2.86 (2H, m), 3.22-3.75 (5H, m), 4.20-5.00 (2H, br), 7.17-7.23 (1H, m), 7.41-7.57 (6H, m), 7.58-7.62 (1H, m), 7.74 (1H, s), 8.02-8.09 (1H, m), 8.50-8.80 (1H, br), 10.59 (1H, brs), 10.80-11.20 (1H, br).<br>FAB-MS: 490(M+H) <sup>+</sup> .                              |
| 95 | <br>2(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>  | NMR: $\delta$ 1.11 (6H, t, J=6.9Hz), 1.30-1.50 (2H, m), 1.50-1.64 (4H, m), 2.55-3.00 (4H, m), 3.49 (4H, q, J=14.2, 6.9Hz), 4.20 (2H, brs), 6.62 (1H, d, J=9.3Hz), 7.37-7.56 (6H, m), 7.84 (1H, dd, J=9.3, 2.9Hz), 8.06 (1H, dd, J=7.9, 1.5Hz), 8.39 (1H, s), 8.42 (1H, d, J=2.5Hz), 10.22 (1H, s).<br>FAB-MS: 443(M+H) <sup>+</sup> . |
| 96 | <br>(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>  | NMR: $\delta$ 1.20-1.65 (12H, m), 2.48-2.85 (4H, m), 3.44-3.52 (4H, m), 4.02 (2H, s), 6.85 (1H, d, J=9.2Hz), 7.38-7.55 (6H, m), 7.89 (1H, dd, J=8.8, 2.5Hz), 8.00-8.07 (1H, m), 8.28 (1H, s), 8.47 (1H, d, J=2.9Hz), 10.25 (1H, s).<br>FAB-MS: 455(M+H) <sup>+</sup> .  |
| 97 | <br>(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub> | NMR: $\delta$ 1.30-1.59 (6H, m), 2.48-2.75 (4H, m), 3.83-4.06 (5H, m), 6.87 (1H, d, J=8.8Hz), 7.37-7.55 (6H, m), 8.01-8.11 (2H, m), 8.28 (1H, s), 8.56 (1H, d, J=2.9Hz), 10.43 (1H, m).<br>FAB-MS: 402(M+H) <sup>+</sup> .  |
| 98 | <br>(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub> | NMR: $\delta$ 1.30-1.47 (2H, m), 1.47-1.62 (4H, m), 2.55-2.81 (7H, m), 3.50-4.70 (2H, m), 6.50 (1H, d, J=8.8Hz), 7.37-7.56 (6H, m), 7.76 (1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 8.04 (1H, d, J=7.8Hz), 8.31 (1H, s), 8.35 (1H, d, J=2.4Hz), 10.17 (1H, s).<br>FAB-MS: 401(M+H) <sup>+</sup> .  |
| 99 | <br>(free)                           | ESHMS: 411(M+H) <sup>+</sup> .  |

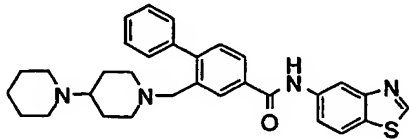
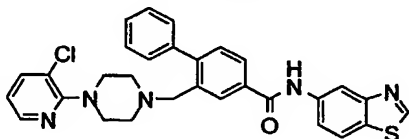
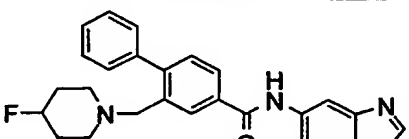
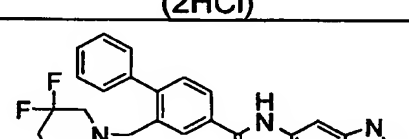
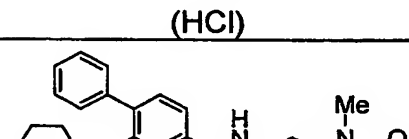
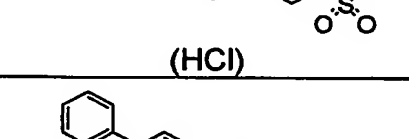
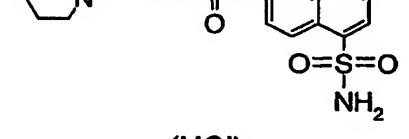
【0053】

【表 23】

| Ex  | Structure(salt)   | DATA   |
|-----|---|--|
| 100 | <br>(HCl)    | NMR: $\delta$ 1.60-2.05 (4H,m), 2.18-2.90 (3H,m), 3.08-3.38 (2H,m), 4.34-4.46 (2H,m), 6.86 (1H,brs), 7.24-7.58 (7H,m), 8.04-8.18 (3H,m), 8.76-8.81 (2H,m), 9.41 (1H,s), 10.17-10.52 (1H,m), 10.89 (1H,s).<br>FAB-MS: 471(M+H) <sup>+</sup> .                   |
| 101 | <br>(HCl)    | NMR: $\delta$ 0.98-1.36 (5H,m), 1.50-1.60 (1H,m), 1.62-1.73 (2H,m), 1.82-1.92 (2H,m), 2.80-2.95 (1H,m), 4.17-4.26 (2H,m), 7.44-7.58 (6H,m), 8.00-8.18 (3H,m), 8.67-8.79 (2H,m), 9.22 (2H,brs), 9.41 (1H,s), 10.81 (1H,brs).<br>FAB-MS: 442(M+H) <sup>+</sup> . |
| 102 | <br>(HCl)    | NMR: $\delta$ 0.81 (3H,d,J=6.8Hz), 1.17 (3H,d,J=6.8Hz), 2.95-3.85 (8H,m), 4.45-4.59 (2H,m), 7.42-7.60 (6H,m), 8.01-8.18 (3H,m), 8.67-8.79 (2H,m), 9.41 (1H,s), 9.74 (1H,brs), 10.90 (1H,brs).<br>FAB-MS: 460(M+H) <sup>+</sup> .                               |
| 103 | <br>(2HCl)  | NMR: $\delta$ 1.48-2.14 (4H,m), 2.60-2.86 (2H,m), 3.02-3.90 (2H,m), 4.26-4.45 (3H,m), 4.45-4.59 (2H,m), 7.36-7.58 (6H,m), 8.02-8.18 (3H,m), 8.77-8.88 (2H,m), 9.42 (1H,s), 10.32-10.53 (1H,m), 10.87-10.94 (1H,m).<br>FAB-MS: 444(M+H) <sup>+</sup> .          |
| 104 | <br>(2HCl) | NMR: $\delta$ 0.90-1.09 (6H,m), 1.33-1.70 (2H,m), 1.72-2.10 (2H,m), 2.65-3.02 (3H,m), 3.12-3.34 (6H,m), 4.34-4.51 (2H,m), 7.36-7.60 (6H,m), 8.01-8.18 (3H,m), 8.74-8.84 (2H,m), 9.42 (1H,s), 10.28 (1H,brs), 10.88 (1H,s).<br>FAB-MS: 527(M+H) <sup>+</sup> .  |
| 105 | <br>(2HCl) | NMR: $\delta$ 1.73-2.14 (4H,m), 2.60-2.80 (2H,m), 3.06-3.52 (6H,m), 4.38-4.45 (2H,m), 7.37-7.58 (6H,m), 8.02-8.18 (3H,m), 8.78-8.85 (2H,m), 9.41 (1H,s), 10.50 (1H,brs), 10.86-10.92 (1H,m).<br>FAB-MS: 458(M+H) <sup>+</sup> .                                |
| 106 | <br>(2HCl) | NMR: $\delta$ 1.11-2.00 (4H,m), 2.48-2.85 (2H,m), 3.02-3.58 (6H,m), 4.25-4.58 (2H,m), 7.38-7.59 (6H,m), 7.92-8.22 (3H,m), 8.62-8.84 (2H,m), 9.40-9.43 (1H,m), 10.56 (1H,brs), 10.73-10.88 (1H,m).<br>FAB-MS: 458(M+H) <sup>+</sup> .                           |
| 107 | <br>(free) | NMR(CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 1.10-1.91 (10H,m), 2.37-3.20 (9H,m), 3.36-3.54 (2H,m), 7.27-7.47 (6H,m), 7.84-7.97 (3H,m), 8.12 (1H,d,J=1.8Hz), 8.48 (1H,s), 8.74-9.03 (2H,m).<br>FAB-MS: 511(M+H) <sup>+</sup> .  |

【0054】

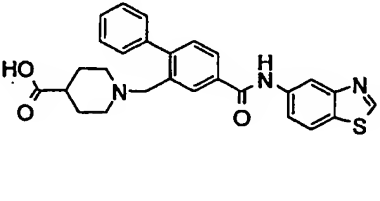
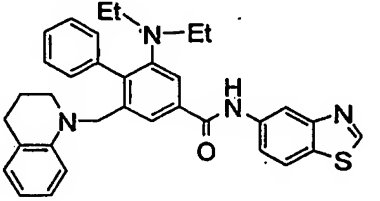
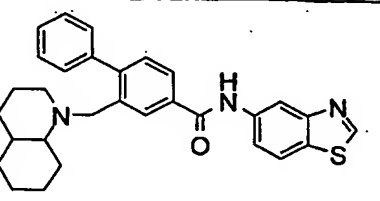
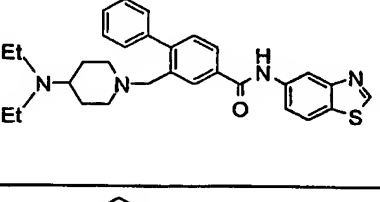
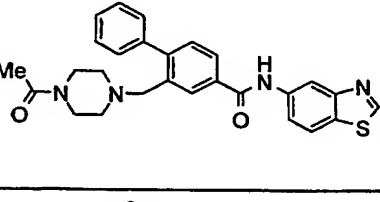
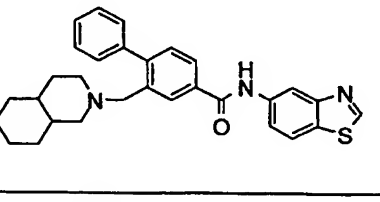
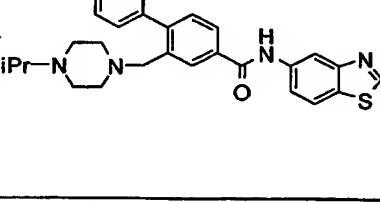
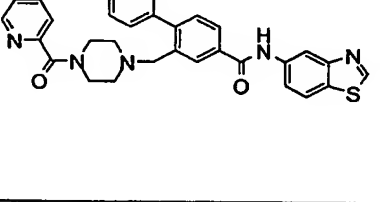
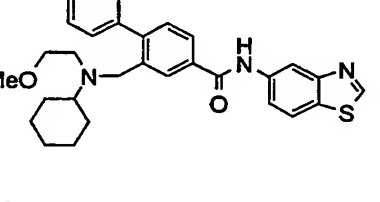
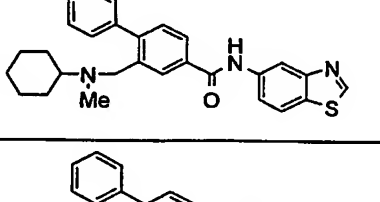
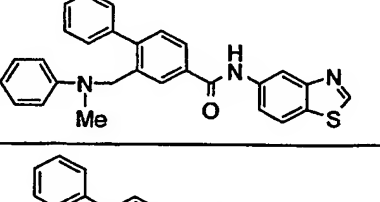
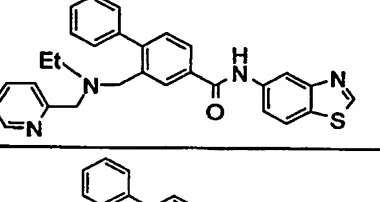
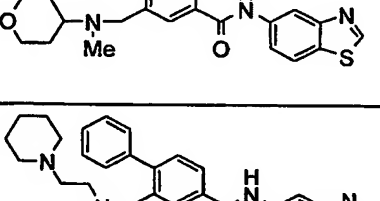
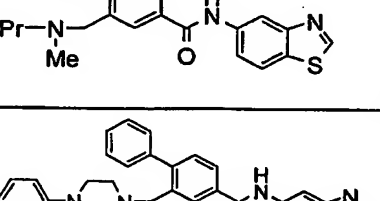
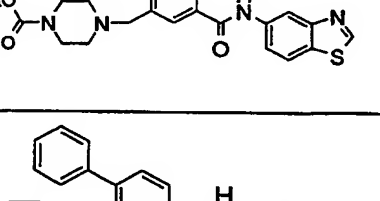
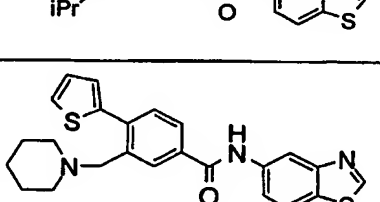
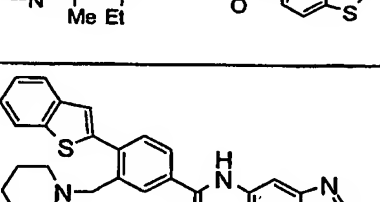
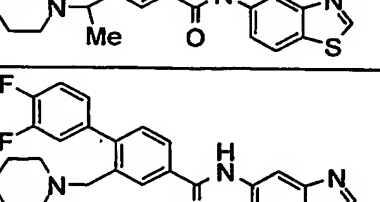
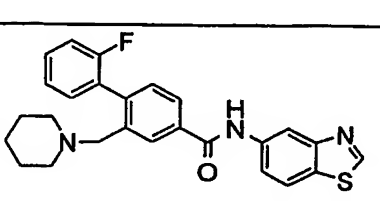
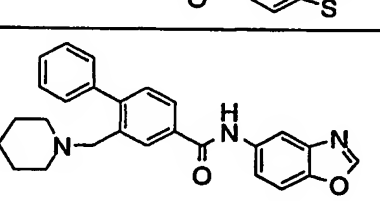
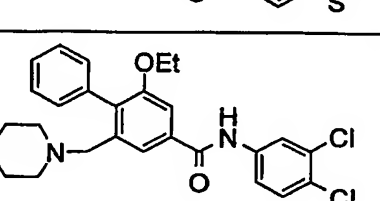
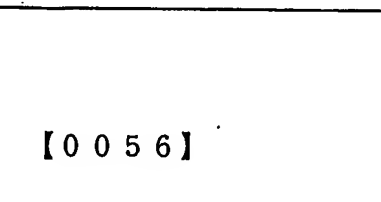
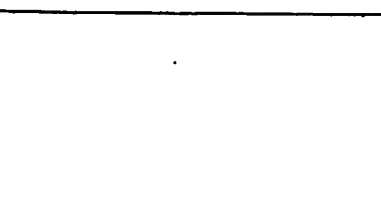
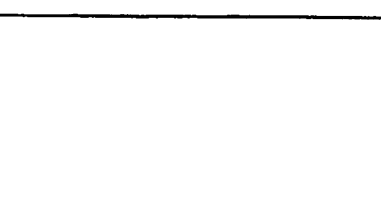
【表 24】

| Ex  | Structure(salt)  | DATA  |
|-----|--|---|
| 108 | <br>(2HCl)  | NMR: $\delta$ 1.30-2.45 (10H,m), 2.70-3.52 (9H,m), 4.35-4.63 (2H,m), 7.38-7.59 (6H,m), 8.03-8.18 (3H,m), 8.74-8.86 (2H,m), 9.42 (1H,s), 10.65-10.98 (2H,m).<br>FAB-MS: 511(M+H) <sup>+</sup> .  |
| 109 | <br>(HCl)   | NMR: $\delta$ 2.85-3.00 (2H,m), 3.34-3.50 (4H,m), 3.65-3.75 (2H,m), 4.50-4.60 (2H,m), 7.06 (1H,dd,J=7.8, 4.4Hz), 7.40-7.58 (6H,m), 7.82 (1H,dd,J=7.8, 1.4Hz), 8.02-8.24 (4H,m), 8.75-8.82 (2H,m), 9.41 (1H,s), 10.73 (1H,brs), 10.85 (1H,s).<br>FAB-MS: 540(M+H) <sup>+</sup> .   |
| 110 | <br>(2HCl)  | NMR: $\delta$ 1.89-2.40 (4H,m), 2.70-2.90 (2H,m), 3.17-3.40 (2H,m), 4.38-4.52 (2H,m), 4.58-5.04 (1H,m), 7.36-7.58 (6H,m), 8.01-8.18 (3H,m), 8.76-8.86 (2H,m), 9.42 (1H,s), 10.68 (1H,brs), 10.83-10.92 (1H,m).<br>FAB-MS: 446(M+H) <sup>+</sup> .   |
| 111 | <br>(HCl)  | NMR: $\delta$ 1.55-2.10 (4H,m), 2.46-5.00 (6H,m), 7.40-7.58 (6H,m), 7.94-8.18 (3H,m), 8.48-8.79 (2H,m), 9.41 (1H,s), 10.79 (2H,brs).<br>FAB-MS: 464(M+H) <sup>+</sup> .   |
| 112 | <br>(HCl) | NMR: $\delta$ 1.20-1.35 (1H,m), 1.53-1.65 (3H,m), 1.78-1.94 (2H,m), 2.55-2.67 (2H,m), 3.15-3.25 (2H,m), 3.43 (3H,s), 4.38 (2H,d,J=5.4Hz), 4.80 (2H,s), 7.38-7.42 (2H,m), 7.46-7.57 (4H,m), 7.88-7.92 (1H,m), 8.03-8.12 (2H,m), 8.26 (1H,s), 8.81 (1H,s), 10.08 (1H,brs), 11.17 (1H,s).<br>FAB-MS: 504(M+H) <sup>+</sup> .   |
| 113 | <br>(HCl) | NMR: $\delta$ 1.21-1.35 (1H,m), 1.55-1.65 (3H,m), 1.74-1.91 (2H,m), 2.56-2.68 (2H,m), 3.20-3.28 (2H,m), 4.40 (2H,d,J=4.9Hz), 7.40-7.67 (9H,m), 8.02-8.22 (4H,m), 8.58-8.80 (3H,m), 10.11 (1H,brs), 10.96 (1H,s).<br>FAB-MS: 500(M+H) <sup>+</sup> .   |
| 114 | <br>(HCl) | NMR: $\delta$ 1.20-1.35 (1H,m), 1.52-1.64 (3H,m), 1.72-1.86 (3H,m), 2.31-2.40 (1H,m), 2.57-2.62 (2H,m), 2.64-2.73 (1H,m), 2.84-2.92 (1H,m), 3.16-3.24 (2H,m), 4.37 (2H,d,J=4.9Hz), 5.04 (1H,t,J=6.4Hz), 5.27 (1H,brs), 7.20 (1H,d,J=8.3Hz), 7.37-7.42 (2H,m), 7.45-7.56 (4H,m), 7.69 (1H,d,J=8.8, 2.0Hz), 7.94 (1H,s), 8.03 (1H,dd,J=8.8, 2.0Hz), 8.66 (1H,s), 10.11 (1H,brs), 10.50 (1H,s).<br>FAB-MS: 427(M+H) <sup>+</sup> . |

【0055】

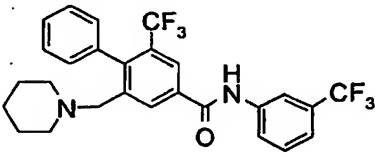
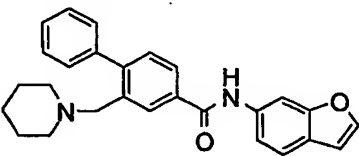
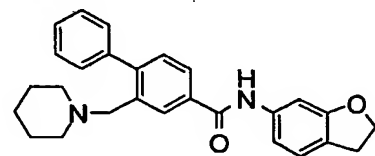
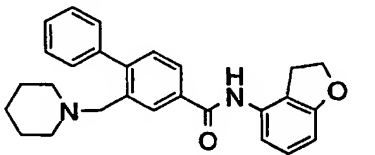
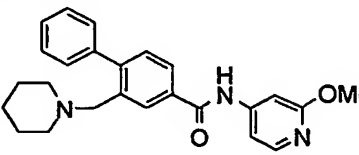
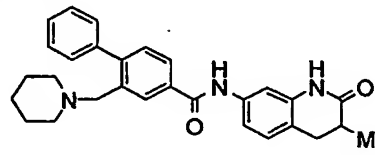
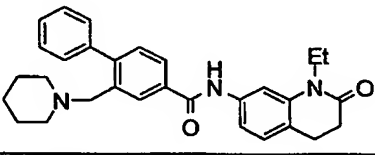
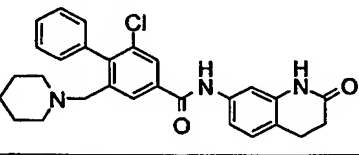
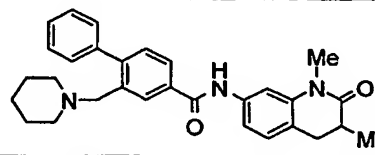
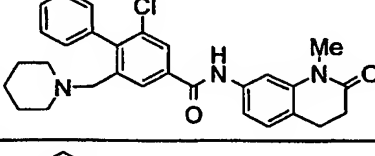
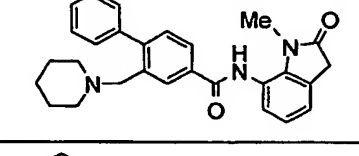
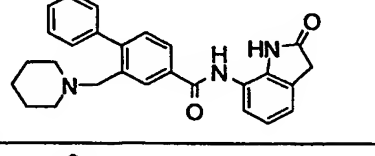
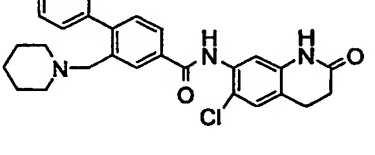
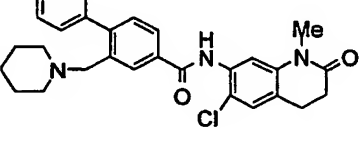
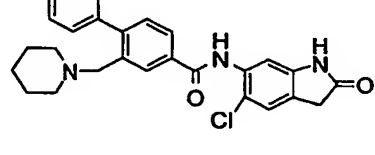
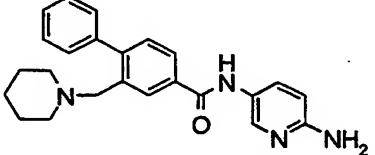
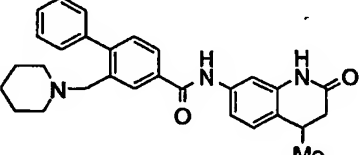
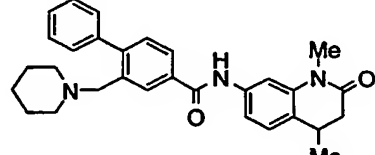
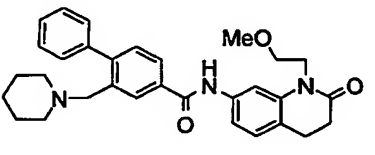
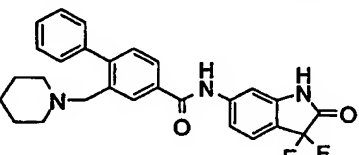
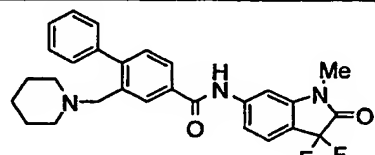
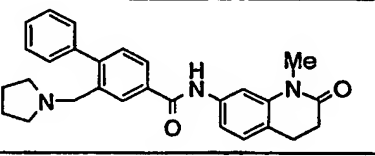
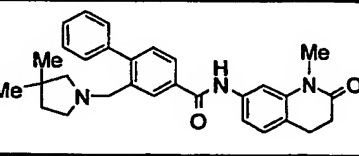
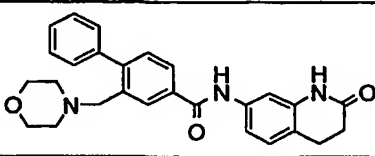
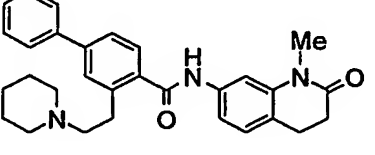
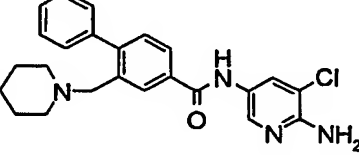
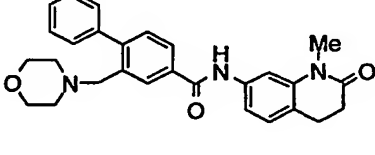


【表 25】

|   |  |   |
|---|--|---|
|    |    |    |
|    |    |    |
|    |    |    |
|   |   |   |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

【0056】

【表 26】

|   |  |   |
|---|--|---|
|    |    |    |
|    |    |    |
|    |    |    |
|    |    |    |
|   |   |   |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明化合物は、カプサイシン受容体 VR1 活性化抑制作用を有し、炎症性疼痛、神経因性疼痛を始めとする各種疼痛、片頭痛、群発頭痛、過活動膀胱を始めとする膀胱疾患等の治療剤として有用な化合物を提供する。

【解決手段】 ベンゼン環がアミド結合を介して D 環（単環若しくは 2 環系炭化水素環、又は単環若しくは 2 環系ヘテロ芳香環）と結合し、また当該ベンゼン環が直接 E 環（単環若しくは 2 環系炭化水素環、又は単環若しくは 2 環系ヘテロ芳香環）と結合し、更に当該ベンゼン環が L（低級アルキレン）を介して A（アミノ部分、単環若しくは 2 環系ヘテロ環）と結合することを特徴とするベンズアミド誘導体又はその塩。

【選択図】 なし

特願2003-405086

出願人履歴情報

識別番号

[000006677]

1. 変更年月日

1990年 8月10日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

氏 名

山之内製薬株式会社